Managementul astmului
îndrumător pentru implementarea "ghidului de management al astmului" în cabinetul medicului de familie

editura Info Medica
Bucureşti
2009

Dezvoltarea ghidurilor de practică a fost posibilă datorită cooperării de peste 16 ani cu organizația olandeză „Improving Quality of Health Care in Romania“ și a susținerii financiare oferite de EUREKO, Olanda.

Îndreptarul este agreat de Societatea Națională de Medicina Familiei / Medicină Generală și de Societatea Română de Pneumologie.

MANAGEMENTUL ASTMULUI

ÎNDRUMĂTOR PENTRU IMPLEMENTAREA "GHIDULUI DE MANAGEMENT AL ASTMULUI" ÎN CABINETUL MEDICULUI DE FAMILIE

Colecția „Ghiduri de practică pentru medicii de familie"

Editura Infomedica / 2009

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României

Managementul astmului: îndrumător pentru implementarea Ghidului de management al astmului în cabinetul medicului de familie - Bucureşti: Infomedica, 2009
Bibliogr.
ISBN 978-973-7912-74-9

616.248

MANAGEMENTUL ASTMULUI. ÎNDRUMĂTOR PENTRU IMPLEMENTAREA "GHIDULUI DE MANAGEMENT AL ASTMULUI" ÎN CABINETUL MEDICULUI DE FAMILIE

ISBN: 978-973-7912-74-9

Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată
fără permisiunea scrisă a Editurii INFOMEDICA.
Drepturile de distribuție în străinătate aparțin în exclusivitate editurii.
Copyright © 2009 by CNSMF

Tehnoredactare computerizată: Editura INFOMEDICA
București, Șos. Panduri 35, Bl. P1B, Sc. A, Ap. 34
Tel./Fax: 021/410.04.10; 410.53.08
e-mail: redactia@infomedica.ro
www.infomedica.ro

Design și layout: Nicoleta Anghel

Tipar executat la tipografia INFOMEDICA

În memoria Prof. Victor Dubois

De ce au nevoie de ghiduri medicii de familie?

Răspunsul la această întrebare este clar și limpede: pentru a oferi și asigura îngrijiri de înaltă calitate profesională pacienților lor.

Ghidurile de practică sunt recomandări pentru diagnosticarea, monitorizarea și tratarea bolilor și acuzelor pacienților. Recomandările se bazează pe studiul celor mai recente publicații științifice. O analiză atentă a acestor resurse relevă ce acțiuni de diagnosticare, terapie sau prevenție s-au dovedit a fi cele mai eficiente în activitatea medicului de familie. La prima vedere poate părea foarte ușor să scrii ghiduri. Nu este de loc așa.

Medici de familie cu experiență studiază literatura științifică după o anumită metodologie, evaluează critic articolele aferente subiectului și fac o selecție adecvată a acestora.

De ce medici de familie?

Pentru că numai ei știu circumstanțele în care lucrează medicul de familie. Aceste circumstanțe sunt deosebit de importante în realizarea unui ghid pe care ei înșiși îl vor aplica.

Faptul că medicii de familie își elaborează propriile ghiduri folosind în acest scop metodologia europeană și adaptând recomandările experienței și activităților lor, nu poate duce decât la creșterea calității serviciilor oferite de aceștia pacienților.

Ghidurile nu pot fi copiate după cele ale altor țări. Ele reflectă adevăruri științifice adaptate experienței medicilor din țara unde își desfășoară activitatea. Acest lucru le conferă valoare și duce la dobândirea de înaltă expertiză calificată.

Cea mai bună formulă este ca fiecare țară să-și producă propriile ghiduri, în propria specialitate. Conținutul ghidurilor ține seama de aspecte ca: funcționarea și funcționalitatea sistemului de sănătate, rolul medicului de

familie în sistem, diviziunea atribuțiilor între ceilalți specialiști și medicul de familie etc.

După elaborarea ghidurilor conform celor de mai sus, pasul următor cel mai important este implementarea acestora în cabinetele medicilor de familie.

În acest moment ne aflăm acum.

Medicii de familie au nevoie de instruire în aplicarea ghidurilor.

Aplicarea poate avea succes numai când medicul a înțeles foarte bine motivația pe care se bazează ghidurile. Numai înțelegând corect menirea acestora, medicul de familie le va folosi constructiv și în scopul pentru care au fost create.

Un ghid este de fapt o informație dată medicului care are datoria să o folosească inteligent. Înțeleg prin aceasta că în anumite situații medicul va reflecta, va analiza atent și va hotărî în ce cazuri nu va urma recomandările ghidului. Alegerea sa va fi bazată pe considerații formulate cu argumente bine motivate.

Pe scurt spus, ghidurile îl ajută pe medicul de familie să afle care este cel mai bun mod, bazat pe dovezi, de a trata o problemă în practica lui.

Întrucât dezvoltarea științifică este într-o continuă efervescență și pentru că circumstanțele în care medicii de familie își desfășoară activitatea se pot schimba, ghidurile trebuie revizuite în mod regulat. Este o misiune pe care medicii de familie trebuie să o îndeplinească în viitor, o dată ce au pornit la acest demers care le-a oferit experiența și i-a făcut să înțeleagă valoarea și importanța lucrului bine făcut.

Mă refer mai sus la medicii care au lucrat sub coordonarea intensivă și inspirată a Centrului Național de Studii pentru Medicina Familiei (CNSMF), reușind astfel să realizeze un mare pas înainte privind calitatea în MF.

Este un pas pe care asistența primară din România îl face către calitate.

Îmi manifest speranța că decidenții din sistemul de sănătate românesc vor recunoaște acest lucru și vor susține derularea activităților CNSMF pentru dezvoltarea medicinei de familie din România.

Doresc să-mi exprim respectul față de membrii și colaboratorii CNSMF care au parcurs treaptă cu treaptă etapele muncii atât de laborioase de creare a ghidurilor, cu multă pasiune și dăruire.

Cu deosebită considerație,

Dr. Jan van Es

PROFESOR EMERIT DE MEDICINA FAMILIEI, OLANDA

Grupul de elaborare a "Ghidului de management al astmului"

Dr. Monica BĂTĂIOSU (medicina familie, București),
Prof. Dr. Miron Alexandru BOGDAN (coordonator ghiduri boli pulmonare cronice, pneumologie, București),
Șef lucrări Dr. Dragoș BUMBĂCEA (coordonator ghid management astm, pneumologie, București),
Șef lucrări Dr. Roxana Silvia BUMBĂCEA (alergologie și imunologie clincă, București),
Dr. Alexandra CÂRA (medicina familie, Călărași),
Prof. Dr. Diana DELEANU (alergologie și imunologie clinică, Cluj-Napoca),
Șef lucrări Dr. Mădălina DUMITRESCU (medicina familie, Craiova),
Dr. Diana IONIȚĂ (pneumologie, București),
Dr. Cristina ISAR (medicina familie, București),
Șef lucrări Dr. Ștefan Dan MIHĂICUȚĂ (pneumologie, Timișoara),
Conf. Dr. Florin Dan POPESCU (alergologie și imunologie clinică, București),
Dr. Claudia Lucia TOMA (pneumologie, București),
Dr. Daciana TOMA (medicina familie, București),
Dr. Cornelia Elena TUDOSE (pneumologie, București)
Colaboratori: **Dr. Cristina Lupașcu** (București), **Dr. Daniela Muti** (Cluj)

Contributii:
Diagnostic: Monica Bătăiosu, Dragos Bumbăcea, Diana Ioniță, Florin Dan Popescu
Management non-farmacologic: Alexandra Câra, Roxana Silvia Bumbăcea, Daciana Toma
Management farmacologic: Cristina Isar, Dragoș Bumbăcea, Cornelia Tudose
Exacerbări: Mădălina Dumitrescu, Dragoș Bumbăcea, Claudia Toma
Forme speciale de astm: Diana Deleanu, Ștefan Dan Mihăicuță
Elaborare integrată: Miron Alexandru Bogdan, Dragoș Bumbăcea

GRUPUL DE ELABORARE A ÎNDREPTARULUI PENTRU MEDICII DE FAMILIE

Dr. Monica Bătăiosu, medic primar de medicina familiei, CNSMF București
Dr. Dragoș Bumbăcea, PhD, medic primar pneumologie, Șef de Lucrări, UMF "Carol Davila", București
Dr. Alexandra Câra, DrD, medic primar de medicina familiei, CNSMF Călărași
Dr. Elena Mădălina Dumitrescu, PhD, medic primar de medicina familiei, Sef de Lucrări, UMF Craiova, CNSMF Craiova
Dr. Cristina Isar, medic primar de medicina familiei, CNSMF București
Dr. Cristina Lupașcu, medic rezident de medicina familiei, București
Dr. Daciana Toma, medic primar de medicina familiei, București

REFERENȚI
Au recenzat ghidurile și au formulat observații pentru modificarea lor:

Dr. Loredana Piloff, PhD, medic primar de medicina familiei, Sef de Lucrări, UMF Sibiu
Dr. Andrea Neculau, DrD, medic primar de medicina familiei, Asistent Universitar, UMF Brașov
Dr. Gabriela Comișel, medic primar de medicina familiei, CNSMF Craiova
Dr. Zorina Dinișoară, medic primar de medicina familiei, Târgoviște
Dr. Dana Șuteu, medic primar de medicina familiei, CNSMF Bistrița
Dr. Irina Rechițeanu, medic primar de medicina familiei, Craiova
Dr. Rivona Modan, medic specialist de medicina familiei

LISTA DE ABREVIERI

AHC	- antecedente heredocolaterale
AIE	- astm indus de efort
AINS	- antiinflamatoare nesteroidiene
ARIA	- *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma- Ghid OMS*
AV	- alura ventriculară
BRGE	- boală de reflux gastro-esofagian
BADSA	- beta agoniști cu durată scurtă de acțiune, ex. Salbutamol, terbutalină
BADLA	- beta agoniști cu durată lungă de actiune ex. Salmeterol
CSiv	- corticosteroizi cu administrare intravenoasă
CSI	- corticosteroizi cu administrare inhalatorie ex. Budesonidă
CSO	- corticosteroizi cu administrare orală
CVF sau FVC	- capacitate vitală la sfârșitul unui expir forțat
Dg.	- diagnostic
FEV1 sau VEMS	- flow expiratory volume first second; termen în limba engleză care reprezintă volumul expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat
FVC	- vezi CVF
GINA	- *Global Initiative for Asthma*
HHC	- hidrocortizon hemisuccinat
HRB	hiperreactivitate bronșică
NICE	- National Institute for Health and Clinical Excellence
PEF	- peak expiratory flow; termen în limba engleză care reprezintă debitul expirator de vârf din timpul unei manevre de expirație forțată
SIGN	- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
UPU	- Unitatea de primiri urgențe
VEMS	- vezi FEV1
VEMS/CVF	- raport
WARI	- wheezing asociat cu infectiile respiratorii
WONCA	- Organizatia Mondială a Medicilor de Familie

CUPRINS

i Participanții la realizarea instrumentului 9
ii Lista de abrevieri 11
iii Cuprinsul 12
iv Mesaje cheie 14
1. Introducere 15
Scop 15
Cui se adresează 16
Forma de prezentare 16
Planificarea reviziei recomandărilor 16
2. Metodologie 17
3. Lista tabelelor și anexelor 20
4. Definiții 22
5. Algoritm Managementul pacientului cu astm 25
5.1. Managementul astmului în cabinetul MF – Adnotări algoritm 26
5.1.1. Simptomele de astm 27
5.1.2. Stabilește diagnosticul de astm 29
A. Examenul fizic pulmonar 29
B. Testele diagnostice 30
Spirometria 30
Peakflowmetria 33
Măsurarea hiperreactivității bronșice 35
Măsurarea inflamației bronșice 36
Investigația alergologică în astm 36
C. Diagnosticul diferențial 38
5.1.3. Monitorizarea astmului Evaluarea complexă a bolii 40
5.1.4. Evaluarea nivelului de control al astmului 40
5.1.5. Identifică și adresează cauzele controlului inadecvat 43
5.1.6. Managementul farmacologic în astm – tipuri de medicamente folosite în astm 46
6.1 Managementul astmului pe termen lung 48
6.1.1 Managementul astmului intermitent – Medicația de salvare . . 52
6.1.2 Managementul astmului persistent – Treptele terapeutice 2-5 . 54
Treapta terapeutică 2 54
Treapta terapeutică 3 59
Treapta terapeutică 4 62
Treapta terapeutică 5 63
Atitudinea în cazul astmului controlat 64

5.1.7. Educația astmaticului. Prevenția astmului 65
7.1. Prevenirea apariției astmului 65
7.2. Prevenirea exacerbărilor astmului. 67
Alergene de interior. 68
Alergene de exterior 70
Poluanți de interior 71
Poluanți de exterior 72
Alergene profesionale 72
Alimente și aditivi alimentari 73
Medicamente. 73
Imunizări Vaccinarea antigripală 73
Scăderea ponderală la obezii cu astm 74
Metodele de medicină alternativă și complementară 74
Imunoterapia specifică cu vaccinuri alergenice. 75
5.1.8. Criterii de trimitere la pneumolog 77
5.1.9. Exacerbarea astmatică. 77
5.1.10. Evaluarea severității exacerbării/necesitatea spitalizării . . . 80
10.1 Evaluarea severității exacerbării. 81
10.2. Evaluarea necesității spitalizării 83
5.1.11. Tratamentul exacerbării astmatice în cabinetul MF 84
11.1 Evaluarea răspunsului la tratamentul exacerbării 89
6. Astmul în sarcină 91
7. Anexe 93
1. Factorii de risc și simptomatologia astmului 93
2. Valoarea diagnostică a simptomelor izolate 99
3. Peakflowmetrie – Fișă de urmărire 100
4. Spirometria 102
5. Pulsoximetria 105
6. Medicația în astm 108
7. Medicația antiastmatică Lista CNAS 118
8. Monitorizarea astmaticului Organizarea cabinetului MF 120
9. Fișa de evaluare-monitorizare în astm - model. 123
10. Fișa de monitorizare a astmaticului 125
11. Mesaje educaționale pentru pacientul cu astm. 126
12. Plan de intervenție-automonitorizare în astm 128
13. Dispozitive inhalatorii 129
8. BIBLIOGRAFIE 135

MESAJE CHEIE

1. Astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii caracterizat prin reversibilitate și variabilitate.

2. Wheezingul sugerează diagnosticul de astm dar nu este patognomonic, iar absența semnelor clinice sugestive pentru astm nu poate exclude diagnosticul de astm.

3. Spirometria este investigația de elecție pentru stabilirea diagnosticului și evaluarea controlului obținut prin tratament.

4. Peakflow-metria este metoda accesibilă pentru determinarea variabilității obstrucției căilor respiratorii, importantă pentru diagnosticul, evaluarea și autoevaluarea nivelului de control al astmului.

5. Evaluează severitatea astmului la un pacient nou diagnosticat, apoi reevaluează periodic nivelul de control obținut prin tratament.

6. În tratamentul astmului se pornește de la nivelul de control atins și medicația preexistentă și se folosește strategia în trepte.

7. Bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune și administrare inhalatorie la nevoie sunt medicamentele de primă alegere în tratamentul simptomelor, inclusiv în abordarea exacerbărilor astmului.

8. Medicamentele cele mai eficiente pentru controlul astmului pe termen lung sunt corticosteroizii inhalatori.

9. Demonstrarea, revizuirea și corectarea tehnicii inhalatorii praticate de pacient este necesară la fiecare vizită.

10. Depistarea factorilor declanșatori ai exacerbărilor și recomandările vizând măsurile preventive trebuie făcute la fiecare ocazie.

11. Întocmirea unui plan scris de management (de intervenție) în astm ca suport decizional pentru pacient este un instrument de creștere a calității îngrijirilor oferite astmaticilor.

1. Introducere

Astmul este o problemă globală de sănătate publică, ce afectează toate grupele de vârsta și toate categoriile sociale. Se estimează ca, la nivel mondial, numarul bolnavilor cu astm este de aproximativ 300 de milioane[3].
Prevalența astmului a crescut în Romania de la 5% în 1994-1995, la 7% în 2000-2001.
În București, aproximativ 10% din școlari au astm[145].

Astmul necontrolat poate produce grave perturbări în activitatea curentă și poate fi uneori cauză de deces.
Astmul, deși o boală comună, are un impact socio-economic semnificativ datorită absenteismului datorat exacerbărilor. În același timp exacerbările astmului scad productivitatea muncii prin reducerea capacității de muncă. Impactul social este corelat direct cu severitatea astmului, această corelare este mai semnificativă la adulți și preșcolari[146].

Costurile astmului sunt directe cu medicamente, spitalizare, personal medical și indirecte definite că „resurse pierdute" datorita absenteismului și pensionarilor timpurii, precum și costuri intangibile, reprezentate de calitatea vieții și de problemele sociale ale pacienților și famiilor acestora[191].

Scop

Acest DOCUMENT a fost elaborat cu scopul de a sprijini adoptarea sistematică a recomandărilor «Ghidului de management al astmului» de către medicii de familie.
Literatura de specialitate internațională sesizează în mod constant discrepanța dintre nivelul de cunoaștere teoretic și practica de zi cu zi.
Realitatea de la care plecăm și pe care dorim să o înbunătățim este că, doar o parte dintre pacienții cu astm sunt cunoscuți, și o și mai mică parte sunt tratați în mod adecvat. Un număr redus de pacienți au acces la servicii specializate de pneumologie, în ambulator sau spital, sau la explorări funcționale de calitate.

Prin poziția lor în relație cu pacientul astmatic și familia acestuia, în condițiile unei practici mai structurate, medicii de familie ar putea juca un rol mult mai important în îngrijirea astmaticilor, cum dealtfel îl joacă și în alte țări.

Îndrumătorul preia și dezvoltă recomandările «Ghidului de management al astmului» și oferă profesioniștilor din asistența primară un ansamblu de «instrumente» care să faciliteze adoptarea sistematică a recomandărilor formulate.

Recomandările ghidului au fost formulate pornind de la cele mai frecvente întrebări pe care medicul de familie și le pune în legatură cu pacientul astmatic.

Cui se adresează

Instrumentul de implementare al Ghidului de astm se adresează în primul rând medicilor de familie. Cu siguranță însă că, unele informații vor fi socotite ca utile nu doar de către aceștia, dar și de către alte categorii de furnizori de servicii medicale care îngrijesc persoanele cu astm, decidenții din sistemul sanitar și nu în ultimul rând de către pacienți și rudele acestora.

Forma de prezentare

Îndreptarul propune instrumente în trei variante:

1. Varianta pentru medici – conține recomandările formulate (cu referire la surse) și instrumentele practice de lucru.

2. Varianta plastifiată - conține un algoritm de aplicare a recomandărilor în practică

3. Varianta pentru pacienți - explică pacienților recomandările ghidului într-un limbaj accesibil.

Planificarea reviziei recomandărilor

Revizuirea documentelor care stau la baza alcătuirii acestui îndreptar va avea loc peste trei ani (2012). Dacă studii importante vor avea rezultate care să impună schimbarea practicii actuale, atunci procesul de revizuire a recomandărilor va fi declanșat mai rapid.

2. Metodologia de lucru

Proiectul de elaborare a unui îndreptar de implementare a recomandărilor de bună practică în managementul astmului a pornit de la nevoia asociației profesionale a medicilor de familie de a avea propriul ghid-instrument, adaptat la particularitățile de funcționare a asistenței primare, în contextul mai larg al sistemului nostru de sănătate.

Au fost preluate recomandările formulate în «Ghidului de management al astmului» la care grupul de lucru a fost coautor (recomandările marcate cu gri).

În anumite situații, au fost introduse noi recomandări, sau au fost formulate recomandări mai detaliate. Noile recomandări au fost formulate pornind de la întrebări relevante pentru practica de medicina familiei, pe baza dovezilor oferite de ghidurile de bună practică elaborate în ultimii 10 ani. Elaborarea de recomandări de practică pornind în principal de la ghidurile de practică déja existente și nu a întregii literaturi de specialitate are la bază metodologia ADAPTE. În formularea noilor recomandări s-a ținut cont de corespondența clară dintre puterea recomandării și tipurile de studii care stau la baza lor. Pentru formularea acestei corespondențe s-a utilizat **în varianta inițială a îndreptarului** tabelul de convergență "Ierarhia dovezilor și puterea recomandărilor" (preluată de la SIGN) utilizată de CNSMF la elaborarea tuturor ghidurilor de practică dezvoltate până acum –. (vezi Anexa 6 Tratament). Având însă în vedere că recomandările preluate din «Ghidului de management al astmului» (în majoritate) folosesc sitemul GRADE (vezi «Ghidul de management al astmului»), în **varianta finală a îndreptarului** s-a renunțat la sistemul SIGN de cuantificare, pentru recomandările nou introduse.

Sistemul GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation[1] este adoptat acum printre alte organizații de American Thoracic Society, European Respiratory Society și American College of Chest Physicians. Acest sistem separă evaluarea calității dovezilor de puterea recomandărilor.

Calitatea dovezilor este clasificată în 4 nivele:

⊕⊕⊕⊕ Înaltă – este puțin probabil ca cercetări ulterioare să schimbe gradul de încredere în efectul estimat
⊕⊕⊕ Moderată – este probabil ca cercetări ulterioare să schimbe gradul de încredere în efectul estimat și ar putea să modifice efectul estimat
⊕⊕ Joasă – este foarte probabil ca cercetări ulterioare să schimbe gradul de încredere în efectul estimat și este probabil să modifice efectul estimat
⊕ Foarte joasă – Orice estimare a efectului este incertă

Studiile controlate randomizate sunt considerate de calitate înaltă, dar calitatea lor poate fi scăzută din diferite motive ce includ vicii de metodologie, rezultate inconsistente și imprecise, etc.

Studiile observaționale sunt considerate de calitate mai joasă, dar calitatea lor poate crește dacă mărimea efectului este mare și eventualii factori de confuzie care ar putea interveni ar acționa în sensul scăderii efectului.

Puterea recomandărilor se clasifică în 4 categorii:

↑↑ Recomandare puternică în favoarea unei intervenții
↑ Recomandare slabă (opțională) în favoarea unei intervenții
↓ Recomandare slabă (opțională) împotriva unei intervenții
↓↓ Recomandare puternică împotriva unei intervenții

Puterea recomandării se clasifică în funcție de 4 factori:

- mărimea diferenței dintre efectele favorabile și cele nefavorabile; o diferență mare implică o recomandare mai puternică
- calitatea dovezilor ce susțin estimarea efectului; o calitate mai înaltă susține o recomandare puternică
- variabilitatea valorilor și preferințelor medicilor și pacienților; existența unor intervenții alternative scad puterea recomandării
- costul intervenției; costul mai mic crește puterea recomandării

Implicațiile puterii recomandărilor în sistemul GRADE sunt clare.
O recomandare puternică implică:

- pentru pacienți: majoritatea pacienților aflați în situația lor ar dori acțiunea recomandată

- pentru medici: majoritatea pacienților trebuie să primească acțiunea recomandată

O recomandare slabă (opțională) implică:

- pentru pacienți: majoritatea pacienților aflați în situația lor ar dori acțiunea recomandată, dar mulți pacienți nu ar dori acest lucru
- pentru medici: există alegeri diferite pentru pacienți diferiți și medicul trebuie să ajute pacientul în a alege varianta cea mai potrivită

În cazul în care nu există suficiente dovezi pentru a putea formula o recomandare și totuși grupul de elaborare al ghidului a simțit nevoia de a face totuși o recomandare, aceasta a fost marcată cu semnul:

✓ Cea mai bună practică recomandată pe baza experienței grupului de elaborare a ghidului, folosind și experiența grupurilor de elaborare a unor ghiduri internaționale[2-4]

Documentul a fost îmbogățit cu diagrame, tabele, scheme care să asiste medicii de familie în a lua cele mai bune decizii privind managementul astmului în cabinetul lor, cu atât mai mult cu cât pentru unii pacienți accesibilitatea la îngrijiri pneumologice de calitate este limitată.

După elaborarea primei variante a instrumentului a avut loc etapa de consultare cu alți medici de familie. Medicii de familie consultați au facut sugestii pentru modificări ale conținutului și formei. În funcție de sugestiile primite de la potențialii utilizatori, documentul inițial a suferit mai multe modificări. Variante succesive ale instrumentului au fost discutate în cadrul grupului de lucru. Din dorința că instrumentul să ofere un răspuns cât mai complet la nevoile de învățare ale medicilor de familie a existat și o a 2-a consultare cu medicii de familie.

Varianta actuală reprezintă varianta finală propusă pentru consultare unui grup larg de medici de familie, dar și Societății Române de Pneumologie, Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică și altor specialiști.

3. LISTA TABELELOR ŞI ANEXELOR

LISTA TABELE

Nr tabel	Titlul	Pagina
Tabelul 1	Factorii de risc implicați în astm	24
Tabelul 2	Criterii de orientare în diagnosticul diferențial ASTM - BPOC	39
Tabelul 3	Evaluarea nivelului de control al astmului la copii >12 ani și adulți	41
Tabelul 4	Tipuri de medicamente utilizate în tratamentul astmului	46
Tabelul 5	Administrarea tratamentului farmacologic la copii >5 ani, adolescenți și adulți	52
Tabelul 6	Dozele zilnice de CSI estimate că echipotente pentru adulți	55
Tabelul 7	Criterii de risc pentru deces la pacientul astmatic	80
Tabelul 8	Tipuri de răspuns la administrarea medicamentelor	90

LISTA ANEXE

Nr anexa	Titlul	Pagina
Anexa 1	Factorii de risc și simptomatologia astmului	93
Anexa 2	Valoarea diagnostică a simptomelor izolate	99
Anexa 3	Peakflowmetrie – Fișă de urmărire	100
Anexa 4	Spirometria	102
Anexa 5	Pulsoximetria	105
Anexa 6	Medicația în astm	108
	Tipuri de medicamente	108
	1. Corticosteroizi inhalatori CSI	109
	2. Corticosteroizi orali CSO	111
	3. Antileucotriene AL	113
	4. Beta agoniști cu durată lungă de acțiune inhalatori BADLA	114
	5. Metilxantine	115
	6. Beta agoniști cu durată scurtă de acțiune inhalatori BADSA	116
	7. Anticolinergice	117

Anexa 7	Medicația antiastmatică Lista CNAS	118
Anexa 8	Monitorizarea astmaticului Organizarea cabinetului MF	120
Anexa 9	Fișa de evaluare-monitorizare în astm - model	123
Anexa 10	Fișa de monitorizare a astmaticului	125
Anexa 11	Mesaje educaționale pentru pacientul cu astm	126
Anexa 12	Plan de intervenție-automonitorizare în astm	128
Anexa 13	Dispozitive inhalatorii	129

4. Definiții

Astmul este o boală respiratorie cronică manifestată prin obstrucția căilor aeriene, reversibilă (incomplet la unii pacienți) spontan sau cu tratament. Substratul fiziopatologic al bolii este inflamația cronică a căilor aeriene, asociată cu hiperreactivitatea bronșică la diferiți stimuli.[147]

Clinic, astmul se manifestă prin episoade recurente de tuse, wheezing, dispnee, constricție toracică, apărute noaptea sau dimineața devreme, asociate cu obstrucția căilor aeriene pulmonare, reversibilă spontan sau la tratatment, cu durata de minute, ore.

Studiul NHANES II consideră astmul prezent, dacă a fost diagnosticat de către medic sau dacă o persoană relatează că a avut frecvente tulburări respiratorii cu wheezing în ultimele 12 luni, excluzând gripa sau alte infecții.[147]

Hiperreactivitatea bronșică **(HRB)** este un răspuns anormal la stimuli obisnuiti (inofensivi) a cailor aeriene, prin bronhospasm. Substratul este complex, dar inflamația pare a juca rolul principal.

Wheezing-ul este un termen adoptat din limba engleză și reprezintă o respiratie șuieratoare întotdeauna pe aceeași tonalitate, perceptibilă mai ales în expir, dar uneori și în inspir, expresie a obstrucției căilor aeriene inferioare (de diferențiat de obstrucția căilor ariene superioare - *stridor).* Pentru episoade repetate de wheezing se folosește termenul de *wheezing recurent.*

Termenul ***WARI*** (wheezing asociat cu infecțiile respiratorii) acoperă diagnosticul de: *bronșiolită* (pentru copiii sub 1 an), *bronșită astmatiformă* (termen vechi, încă folosit în țările francofone, pentru copiii peste 1 an) sau *wheezing recurent* asociat cu infecțiile respiratorii sau cu astmul simptomatic.[148]

Nu se mai recomandă folosirea termenului de "bronșită asmatiformă".

Bronșiolitele sunt inflamații bronșice, cel mai frecvent datorate unor infecții virale. Mai frecvente între 6 luni și doi ani, sunt cel mai des datorate virusului sincițial respirator. Cele mai comune simptome sunt: wheezingul și tusea.

Literatura medicală actuală pune în discuție mai multe subtipuri clinice (fenotipuri) de astm.

În funcție de vârsta de debut, se disting: ***I. F****enotipuri astmatice la copil,* ***II. Astmul persistent din copilărie până la varsta de adult și III. Astmul cu debut la adult.***

La copil se vorbește în principal despre 4 fenotipuri astmatice: ***1. Wheezing-ul tranzitor al sugarului și copilului mic (pînă la 3 ani); 2. Wheezing-ul non-atopic al preșcolarului și școlarului mic; 3. Wheezing-ul/ astmul persistent mediat Ig E și 4. Astmul cu debut tardiv în copilărie.***

Wheezing-ul tranzitor, secundar infecțiilor virale apare în general la copiii fără AHC de astm și fără markeri de atopie, cu IgE normale; *wheezingul persistent* apare la copiii cu antecedente de atopie și IgE crescute.

Majoritatea copiilor cu astm continuă cu wheezing semnificativ la vârsta adultă. Cu cât simptomele sunt mai intense în copilarie, cu atât mai mult acestea vor continua[149].

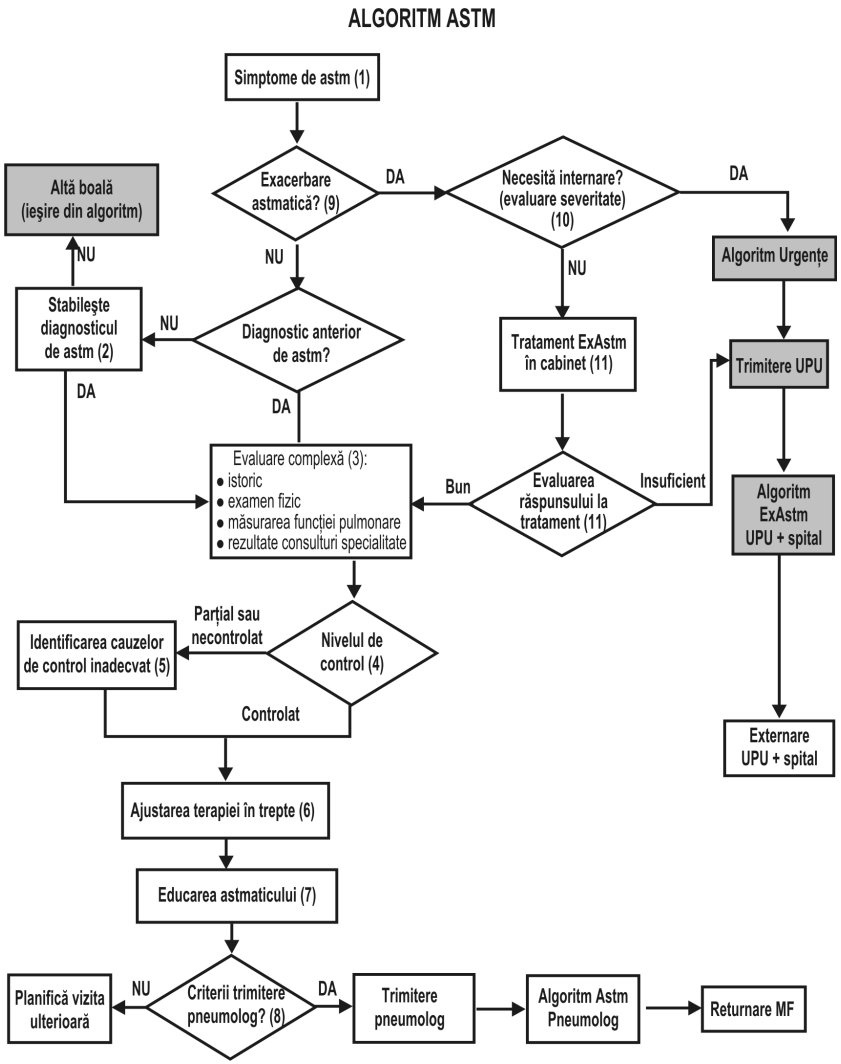
NU se mai recomandă utilizarea termenilor de *astm intrinsec, extrinsec, infecțios,* întrucât aceeași simptomatologie poate fi cauzată de mai mulți factori declanșatori și aceeași medicație remite simptomatologia.

Riscul de astm este influențat de interacțiunea complexă dintre factorii care țin de organismul gazdă – ***factori predispozanți*** și aceia care țin de mediu - ***determinanți*** sau/și ***declanșatori*** ai bolii/simptomelor astmatice. (Detalii despre rolul lor – Vezi Anexa 1)

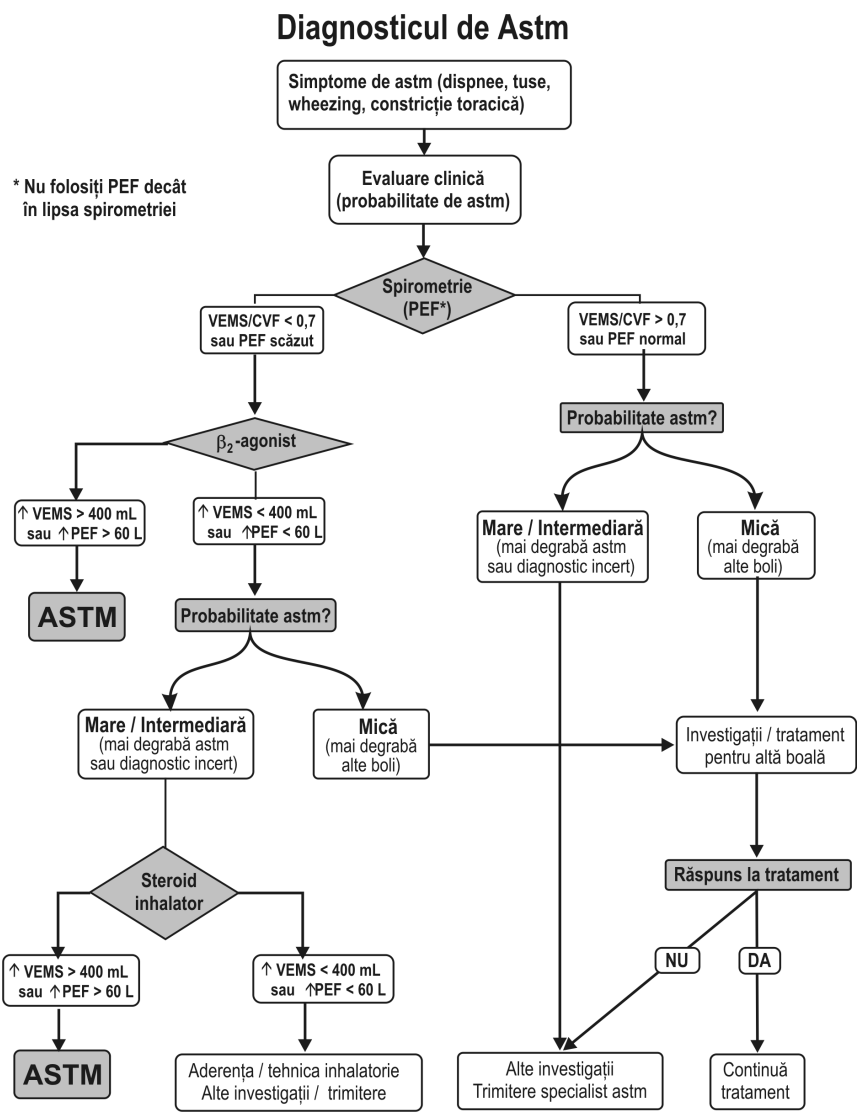
TABELUL 1

A. FACTORII DE RISC IMPLICAȚI ÎN ASTM		
Factori predispozanți	Terenul atopic	
	Hiperreactivitatea bronșică	
	Sexul	
	Originea etnică	
Factori determinanți (cauzatori)	Alergene de interior	Acarieni
	Alergene animale	
	Gândaci	
	Fungi, mucegaiuri	
	Alergene de exterior	Polen
		Fungi
	Aspirina, AINS	
	Alergene profesionale	
Factori favorizanți	Infecțiile respiratorii	
	Greutatea mică la naștere	
	Regimul alimentar	
	Poluarea aerului	Poluarea din exterior
		Poluarea din interior
	Fumatul	Pasiv
		Activ
B. FACTORI CARE EXACERBEAZĂ ASTMUL		
Factori declanșatori sau *"triggeri"*	Alergene	
	Infecțiile respiratorii	
	Exercițiul fizic	
	Climatul	
	Bioxidul de sulf	
	Alimentele	
	Betablocantele	

5. ALGORITM - MANAGEMENTUL PACIENTULUI CU ASTM



5.1. MANAGEMENTUL ASTMULUI – ADNOTĂRI ALGORITM


Diagnosticul de Astm
Simptome de astm (dispnee, tuse, wheezing, constricție toracică)
Evaluare clinică (probabilitate de astm)
* Nu folosiți PEF decât în lipsa spirometriei
Spirometrie (PEF*)
VEMS/CVF < 0,7 sau PEF scăzut
VEMS/CVF > 0,7 sau PEF normal
β2-agonist
Probabilitate astm?
↑ VEMS > 400 mL sau ↑PEF > 60 L
↑ VEMS < 400 mL sau ↑PEF < 60 L
Mare / Intermediară (mai degrabă astm sau diagnostic incert)
Mică (mai degrabă alte boli)
ASTM
Probabilitate astm?
Mare / Intermediară (mai degrabă astm sau diagnostic incert)
Mică (mai degrabă alte boli)
Investigații / tratament pentru altă boală
Steroid inhalator
Răspuns la tratament
NU
DA
↑ VEMS > 400 mL sau ↑PEF > 60 L
↑ VEMS < 400 mL sau ↑PEF < 60 L
ASTM
Aderența / tehnica inhalatorie Alte investigații / trimitere
Alte investigații Trimitere specialist astm
Continuă tratament

DIAGNOSTICUL ÎN ASTM

5.1.1. SIMPTOMELE DE ASTM

R1
✓ **Diagnosticul de astm va fi luat în considerare la orice pacient care prezintă cel puțin unul din simptomele sugestive de astm, indiferent de vârstă.**

Simptomele sugestive pentru astm sunt:
1. **Dispneea**
2. **Tusea**
3. **Wheezing-ul**
4. **Senzația de constricție toracică**

Niciunul din aceste simptome nu este specific pentru astm, fiind prezente și în alte afecțiuni. (Vezi Anexa 2- Valoarea diagnostică a simptomelor izolate)

Ca simptome izolate, **wheezingul** și **dispneea nocturnă** au cea mai bună valoare predictivă pentru diagnosticul de astm (24% respectiv 21%). Valoarea predictivă este dublă în cazul simptomelor combinate (wheezing plus dispnee diurnă în repaos sau wheezing plus dispnee nocturnă) față de simptomele izolate. Wheezingul asociat cu cel puțin 2 din simptomele nocturne (dispnee nocturnă, tuse nocturnă sau constricție toracică nocturnă) are o sensibilitate de 80% pentru diagnosticul de astm. (vezi Anexa 2-dg)[5,6]

Simptomele astmatice pot avea următoarele *caracteristici* care cresc, deasemenea, probabilitatea diagnosticului

- **variabilitatea ca intensitate** (în cursul aceleași zile, de la o zi la alta sau de la un sezon la altul) **și/sau intermitența** (absente în afara episoadelor simptomatice)
- **agravarea în cursul nopții sau dimineața devreme**
- **apariția după factori declanșatori specifici** (alergeni, AINS) sau **nespecifici** (fum, mirosuri puternice, aer rece, efort fizic, beta-blocante sistemice sau oculare) **și**
- **ameliorarea sau dispariția spontană / după administrarea de antiastmatice**

Prezentarea clinică a astmului este foarte variabilă interindividual și chiar la același individ în timp, din punct de vedere al aspectului și severității simptomelor; pot apărea și **forme clinice particulare relativ atipice:**

- **tuse izolată (astmul tusiv)**
- **dispnee relativ continuă, accentuată la efort sau în alte circumstanțe.**

La cei mai mulți pacienți, **istoria naturală a astmului implică perioade de agravare** denumite **exacerbări astmatice** care **alternează cu perioade mai puțin simptomatice și chiar cu perioade de acalmie.**

R2

✓ **La orice pacient cu simptome de astm se recomandă evaluarea factorilor ce cresc sau scad probabilitatea diagnosticului de astm.**

La un pacient cu simptome de astm prezența anumitor **factori** modifică probabilitatea de astm.

Evaluarea acestor factori permite **estimarea probabilității de astm** - utilă mai ales la pacienții la care evaluarea inițială (evaluarea clinică + spirometrie/peakflowmetrie cu test bronhodilatator) nu a permis confirmarea diagnosticului de astm.

Factori care **cresc probabilitatea** diagnosticului de astm[2]	Factori care **scad probabilitatea** diagnosticului de astm[2]
- Asocierea mai multor simptome de astm - Anumite caracteristici ale simptomelor prezente: • variabile că intensitate în timp (chiar intermitente cu perioade asimptomatice) • se agravează în timpul nopții sau dimineața devreme repetat • apar după efort, expunere la alergene: polen, praful de casă, animale; infecții virale, substanțe chimice, fum de țigară; medicamente (aspirină, AINS sau ß-blocante)	- Debutul simptomelor după 40 de ani; - Istoric vechi de fumător înainte de debutul simptomelor; - Simptomele apar numai în context infecțios (la adult); - Tuse cronică productivă, în absența wheezingului sau a constricției toracice; - Examen clinic pulmonar normal la un pacient simptomatic în momentul examinării; - Boli cardiace asociate.

• se ameliorează sau dispar după medicație antiastmatică - Istoric familial de astm; - Istoric personal sau familial de boli atopice (dermatită atopică, rinită alergică); - raluri sibilante și/sau expir prelungit bilateral difuz la auscultația toracică - VEMS sau PEF scăzut fără o altă explicație - eozinofilie periferică fără o altă explicație	- PEF sau spirometrie normale la un pacient simptomatic în momentul determinării

5.1.2. STABILEȘTE DIAGNOSTICUL DE ASTM

_ Ex clinic/Teste diagnostice

Suspiciunea de astm este ridicată de:

- A. Prezența **simptomelor** astmatice mai mult sau mai puțin caracteristice.
- B. +/- **semne fizice** de obstrucție /hiperinflație (! examenul fizic poate fi și normal!)

Cele mai accesibile metode pentru confirmarea diagnosticului de astm sunt:

- **C1. Spirometria,** (cu testarea reversibilității obstrucției la bronhodilatator sau la corticosteroizi)
- C2. Monitorizarea **PEF**

B. EXAMENUL FIZIC PULMONAR:

R3

✓ Nu excludeți un diagnostic de astm doar pe baza unui examen fizic pulmonar normal.

Examenul fizic pulmonar poate releva semne de obstrucție +/- hiperinflație:

- raluri sibilante difuze bilateral
- expir prelungit
- diminuarea difuză a murmurului vezicular

Examenul fizic este puțin sensibil în identificarea obstrucției bronșice difuze din astm, fiind relativ frecvent normal chiar la pacienți simptomatici și cu obstrucție confirmată spirometric.

În crizele severe de astm pot să apară semne fizice suplimentare: tahicardia, limitarea vorbirii, semne de hiperinflație pulmonară, folosirea mușchilor respiratori accesori (vezi severitatea exacerbării astmatice).

Confirmarea diagnosticului de astm

Istoricul și semnele clinice sunt baza diagnosticului în astm[183,194], dar evaluarea simptomelor ca dispneea și wheezingul este adesea dificilă.

Măsurarea funcției pulmonare, cu evidențierea obstrucției bronșice variabile în timp și după administrarea de substanțe bronhodilatatoare, confirmă diagnosticul de astm.

C. Testele diagnostice

Prin **reversibilitate** se înțelege ameliorarea rapidă a funcției pulmonare (VEMS/PEF-ului) la câteva minute după administrarea unui bronhodilatator cu acțiune rapidă.

Termenul de **variabilitate** se referă la oscilațiile funcției pulmonare, în sensul agravării sau ameliorării ei în timp. Variabilitatea se poate manifesta pe parcursul unei zile (și atunci se numește variabilitate diurnă), sau în decurs de zile, luni, sezon.

1. Spirometria

R4

↑↑ Spirometria este metoda recomandată pentru identificarea obstrucției bronșice și măsurarea severității sale.[150]

- ✓ **Existența unor parametri spirometrici normali la un pacient FĂRĂ simptome în momentul efectuării manevrei nu exclude astmul.**
- ✓ **Existența unor parametri spirometrici normali la un pacient CU simptome în momentul efectuării manevrei scade probabilitatea de astm și impune efectuarea de investigații pentru alte boli.**
- ✓ **Spirometria trebuie efectuată de personal antrenat; în caz de dubiu asupra validității ei se recomandă repetarea într-un laborator specializat**

Spirometria este o investigație rapidă, sigură și relativ ieftină.

Parametrii esențiali măsurați prin spirometrie în cursul unei manevre expiratorii forțate sunt:

- **Capacitatea Vitală Forțată (CVF sau FVC)**
- **Volumul Expirator Maxim în prima Secundă a unui expir forțat (VEMS sau FEV1)**
- **Și raportul VEMS/CVF**

Rezultatele sunt exprimate în valori observate absolute și procente din valoarea prezisă.

Obstrucția bronșică este definită prin scăderea raportului VEMS/CVF sub limita inferioară a normalului.

VEMS este un parametru scăzut în multe dintre bolile respiratorii, de aceea se folosește raportul VEMS/CVF. Valoarea normală este 0.75 - 0.80. La copii normalul poate fi 0.90.

Scăderea **sub 0,7** este considerată definitorie pentru **obstrucția bronșică,** deși poate subestima obstrucția la pacienți mai tineri[8]. **Severitatea obstrucției** este determinată de **valoarea VEMS** exprimată procentual din valoarea prezisă.

⊕⊕⊕⊕ Severitatea obstrucției se asociază cu riscul de exacerbări[9] și cu riscul de a dezvolta obstrucție fixă în timp[10]. Percepția de către pacienți a obstrucției fluxului aerian este foarte variabilă, așa încât spirometria indică uneori obstrucție mai severă decât cea estimată în urma istoricului sau a examenului fizic. Pe de altă parte, este posibil ca anumiți pacienți cu astm (mai ales cei aflați sub tratament) să aibă valori spirometrice normale (sensibilitate mică a testului).

Testarea reversibilitatea obstrucției

R5

↑↑ Efectuați un test de reversibilitate la bronhodilatator la toți pacienții cu suspiciune de astm și obstrucție bronșică confirmată spirometric, cu măsurarea VEMS înainte și după administrarea bronhodilatatorului.

✓ Administrați bronhodilatatorul folosind un dispozitiv pMDI cu cameră de inhalare pentru o depunere pulmonară cât mai eficientă.

↑↑ Considerați o creștere a VEMS cu > 400 mL la 15-30 de minute după administrarea a 400 µg de salbutamol inhalator ca și confirmare a astmului.

Reversibilitatea obstrucției după administrarea unui bronhodilatator sau a unui corticosteroid este caracteristică astmului.
⊕⊕⊕ Răspunsul bronhodilatator este considerat semnificativ de către consensurile internaționale atunci când valoarea **VEMS crește cu >200 mL și cu >12%** față de valoarea inițială (pre-bronhodilatator) după 15-30 minute de la administrarea a 400 μg de salbutamol inhalator[8]. Un grad de reversibilitate există însă și în alte boli pulmonare însoțite de obstrucție bronșică[12]. O creștere a VEMS cu 400 mL după bronhodilatator este mult mai sugestivă pentru astm; creșteri mai mici sunt mai puțin discriminatorii față de alte boli[13].

La efectuarea spirometriei valorile diferă la măsurători diferite; se ia în considerare cea mai mare valoare obținută.

R6
↑↑ Efectuați un test terapeutic cu CSI sau CSO la pacienții cu suspiciune de astm și obstrucție bronșică confirmată spirometric, fără reversibilitate semnificativă după bronhodilatator. Se va măsura VEMS înainte și după testul terapeutic cu corticosteroid.
↑↑ Considerați o creștere a VEMS cu > 400 mL după administrarea unui test terapeutic cu CSI sau CSO ca și confirmare a astmului.

Uneori reversibilitatea după administrarea de bronhodilatator este absentă sau mică. În această situație atitudinea va fi dictată de probabilitatea diagnosticului de astm.
În cazul în care probabilitatea de astm este mică se vor face investigații pentru diagnostice alternative.

În cazul în care probabilitatea de astm este mare se poate administra un tratament de probă cu corticosteroid inhalator (budesonid 200 μg x 2 / zi sau echivalent, timp de 6-8 săptămâni) sau, în obstrucția severă în care există un grad de rezistență la corticosteroizii inhalatori[14], cu corticoid oral (prednison 30 mg /zi timp de 7-14 zile). Similar cu reversibilitatea după bronhodilatator, creșterea VEMS cu > 400 mL față de valoarea inițială este intens sugestivă de astm.

2. Peakflowmetria - Determinarea Peak Expiratory Flow/debitului expirator de vârf

Determinarea PEF (peak expiratory flow sau debitul expirator de vârf) cu ajutorul peakflowmetrului este o metodă simplă și ieftină de măsurare a funcției pulmonare.

R7
↑↑ Folosiți determinarea PEF pentru identificarea obstrucției din astm și a unui răspuns la bronhodilatator sau corticosteroid DOAR când este imposibilă efectuarea spirometriei.
✓ O valoare scăzută la un pacient cu simptome sugestive de astm sugerează prezența obstrucției bronșice.

Determinarea PEF este mult mai dependentă de efort și de cooperarea pacientului decât determinarea VEMS (fiind astfel mai supusă erorilor). În același timp determinarea PEF nu confirmă existența obstrucției ci doar o reducere a funcției pulmonare (care poate fi prezentă și în cazul unei restricții).

De aceea, PEF se folosește în special pentru monitorizare/automonitorizarea astmului iar utilizarea PEF în scop diagnostic se va face doar atunci când spirometria nu este disponibilă.

Determinarea PEF presupune un expir forțat după un inspir complet. Se fac trei determinări succesive și se înregistrează valoarea cea mai mare.

Valoarea rezultată se raportează la valoarea personală cea mai bună (valoarea PEF determinată într-un moment de absență sau de control al bolii astmatice) sau la valoarea prezisă[15].

R8
↑ Considerați o creștere a PEF cu > 60 L/min după administrarea unui bronhodilatator sau a unui corticosteroid (similar cu creșterea VEMS) ca și confirmare de astm.

⊕⊕ Determinarea PEF înainte și după administrarea unui bronhodilatator sau corticosteroid pentru punerea în evidență a reversibilității obstrucției se face similar cu determinarea VEMS prin spirometrie.

Creșterea PEF cu peste 60 L/min și peste 20% din valoarea inițială la 15 minute după administrarea a 200-400 μg salbutamol inhalator confirmă diagnosticul de astm[16].

Deseori pacienții cu suspiciune de astm au spirometrie și/sau determinare PEF normale în momentul examenului inițial. În această situație atitudinea depinde de probabilitatea diagnosticului de astm estimată în funcție de factorii descriși mai sus.

R9
- ✓ La un pacient cu suspiciune de astm și valoare PEF normală, este indicată efectuarea unei spirometrii; când aceasta este imposibilă acționați ca mai jos.
- ✓ La un pacient cu probabilitate mică de astm la care spirometria / valoarea PEF este normală, efectuați investigații suplimentare pentru diagnostice alternative
- ✓ La un pacient cu probabilitate mare de astm la care spirometria / valoarea PEF este normală, efectuați investigații suplimentare pentru a confirma astmul, sau, în lipsă, un test terapeutic cu corticosteroid inhalator.

Monitorizarea PEF la domiciliu

R10
- ↑ La pacienții cu simptome de astm și spirometrie normală și/sau valoare normală a PEF la examinarea inițială se poate recomanda monitorizarea PEF la domiciliu pentru confirmarea astmului.
- ✓ Deși variabilitatea semnificativă a PEF sugerează astmul, acest rezultat trebuie interpretat cu precauție, în context clinic.

Constă din determinarea PEF cu ajutorul unui peakflowmetru de minim 2 ori pe zi timp de minim 2 săptămâni la domiciliul pacientului.

PEFmetrele portabile se folosesc pentru auto-monitorizarea zilnică a obstrucției fluxului aerian. Valorile diferă în funcție de tipul de PEFmetru, de aceea se recomandă folosirea aceluiași aparat.

Variabilitatea PEF (ca expresie a variabilității obstrucției bronșice carac-

teristică astmului) poate fi calculată după formula **(PEFmaxim – PEFminim) / PEFmaxim**[17].

⊕ Prezența unei variabilități de > 20% minim 3 zile pe săptămână timp de două săptămâni este sugestivă pentru diagnosticul de astm[17;18]. Sensibilitatea acestei metode în diagnosticul astmului este însă mică, iar specificitatea este medie, întrucât variabilitatea PEF poate fi prezentă și în alte boli similare cu astmul.

Așadar PEF este folosită pentru:

- **Automonitorizarea astmului**
- **Identificarea factorilor declanșatori (presupune măsurarea PEF în diferite perioade ale zilei, când există expuneri la diferite substanțe -ex la locul de muncă - sau în timpul efortului).**
- **Confirmarea dg. de astm – o creștere a PEF > 20% și > 60L/min după bronhodilatator sau corticosteroid este înalt sugestivă pentru dg. de astm.**

3. Măsurarea hipereactivității bronșice

Hiperreactivitatea bronșiilor (HRB) la diverși stimuli reprezinta o caracteristică esențiala a astmului.

R11

↑ **La pacienții cu simptome de astm și spirometrie normală și/sau valoare normală a PEF la examinarea inițială se recomandă în primul rând efectuarea unui test de provocare bronșică, atunci când este posibil.**

✓ **Testele de provocare bronșică se efectuează doar în servicii specializate.**

↑↑ **Interpretați o valoare a PC20 > 8 mg/ml că o infirmare a diagnosticului de astm.**

↑ **Interpretați o valoare a PC20 < 8 mg/ml în context clinic sugestiv că o confirmare a diagnosticului de astm.**

↑↑ **Interpretați un test de provocare pozitiv la efort sau manitol că o confirmare a diagnosticului de astm.**

Metoda cea mai folosită pentru măsurarea HRB constă în măsurarea modificării VEMS după administrarea pe cale inhalatorie de metacolină sau his-

tamină în concentrații crescânde, iar rezultatul este exprimat drept concentrația (sau doza) de metacolină care determina scaderea VEMS cu 20% fața de valoarea inițiala – PC20 (sau PD20)[19]. Această metodă este laborioasă, scumpă și îndelungată.

4. Măsurarea inflamației bronșice

Inflamația bronșică poate fi evaluată non-invaziv prin analiza sputei induse cu soluție salină hipertonă (investigație accesibilă doar în centre specializate)[25] sau prin măsurarea concentrației oxidului nitric în aerul expirat (FENO), acum posibilă cu dispozitive portabile.

R12

- ✓ **Măsurarea inflamației bronșice nu este indicată în practica medicală curentă pentru diagnosticul astmului.**

5. Alte teste care pot contribui la diagnosticul astmului

R13

- ✓ **Radiografia toracică este recomandată la pacienții cu prezentare atipică sau cu simptome sau semne asociate necaracteristice pentru astm.**
- ✓ **Determinarea numărului de eozinofile din sânge poate fi utilă la unii pacienți.**
- ✓ **Explorarea funcțională respiratorie completă (difuziune alveolo-capilară, volume pulmonare, schimburi gazoase) poate fi utilă în cazuri selecționate pentru diagnostic diferențial** [27]

6. Investigația alergologică în astm

Prezența antecedentelor familiale sau personale de boli atopice (astm, rinită alergică, dermatită atopică) crește probabilitatea că un pacient cu simptome respiratorii să aibe astm.

Din acest motiv ele trebuie evidențiate în cursul anamnezei (vezi factori ce cresc probabilitatea de astm).

R14

- ✓ **Evaluarea alergologică pentru sensibilizarea la aeroalergene este indicată la pacienții cu astm persistent, mai ales la adolescenți și adulți tineri.**

⊕⊕⊕⊕ Expunerea pacientului cu astm la aeroalergenele la care este sensibilizat induce simptome de astm și precipită exacerbările astmatice și chiar astmul fatal[4].

Evaluarea statusului alergic pentru identificarea unei sensibilizări la aeroalergene cu relevanță clinică la un pacient cu astm este utilă pentru stabilirea unor **măsuri profilactice** (reducerea expunerii la aeroalergenul incriminat) și eventual pentru **imunoterapie cu extracte alergenice standardizate** având ca obiectiv reducerea simptomelor astmatice și a exacerbărilor astmatice și ameliorarea controlului astmului. Rolul sensibilizării la aeroalergene în astm scade cu vârsta.

Evaluarea statusului alergic poate ajuta la creșterea și menținerea complianței pacientului în legătură cu igiena mediului ambiental (de exemplu cazul animalelor de casa).[4]

R15

↑↑ **Pentru evaluarea sensibilizării la aeroalergene, la pacienții cu astm este indicată în primul rând testarea cutanată, cu extracte alergenice prin metoda prick.**

↑↑ **Testarea cutanată cu extracte alergenice se va efectua doar de către un medic specialist alergolog, numai cu extracte alergenice standardizate și în condiții de control optim clinicofuncțional al astmului.**

↑↑ **Determinarea IgE alergen-specifice din ser este indicată pentru evaluarea sensibilizării la aeroalergene la pacienți cu astm doar în cazurile în care testarea cutanată prin metoda prick este indisponibilă, cu un rezultat neconcludent sau contraindicată.**

Etapele identificării unei sensibilizări la aeroalergene cu relevanță clinică[4]:

- identificarea expunerii la aeroalergene printr-o anamneză alergologică sistematică
- evaluarea sensibilizării pacientului la aeroalergenele la care este expus (prin testare cutanată cu extracte alergenice sau prin determinarea IgE alergen-specifice)
- evaluarea semnificației clinice a unor teste pozitive în contextul istoricului medical al pacientului.

Anamneza este insuficientă pentru certificarea sensibilizării la un alergen, cel puțin pentru aeroalergenei de interior. În același timp sensibilizarea la un alergen (confirmată prin teste cutanate sau prin teste în vitro) este nesemnificativă în absența unui istoric medical care să confirme expunerea la alergenul respectiv și relația simptomelor pacientului cu această expunere.

Testarea cutanată cu extracte alergenice este **investigația de primă linie** în diagnosticul sensibilizării IgE mediate la un alergen inhalator întrucât față de testarea în vitro este mai ieftină, are sensibilitate similară, rezultatele sunt rapid disponibile și sunt vizibile pentru pacient ceea ce poate crește complianța pentru măsurile profilactice[4].

Metoda testării *prick* pe fața anterioară a antebrațului este cea mai folosită. Metoda testării prin intradermoreacție este rareori folosită.

Provocarea bronșică specifică cu alergen este folosită în mod excepțional datorită riscului mare de astm amenințător de viață[3].

Determinarea IgE alergen-specifice din ser este o alternativă mai scumpă la testarea cutanată *prick,* cu sensibilitate similară, fără risc de reacții sistemice și care poate fi efectuată și la pacienți la care este contraindicată testarea cutanată[4].

Determinarea IgE serice totale nu are valoare pentru diagnosticul statusului alergic[152].

C. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al astmului diferă în funcție de vârstă: copii mai mici de 5 ani, copii mai mari de 5 ani și adulți, vârstnici.

R16

✓ Diagnosticul diferențial al astmului se face cu[2;3]:

Boli cu obstrucție bronșică	Boli fără obstrucție bronșică
BPOC	Tuse cronică de altă cauză
Bronșiectazii*	Sindromul de hiperventilație
Corp străin aspirat*	Disfuncția de corzi vocale
Bronșiolită obliterantă	Rinita cronică
Stenoze de căi aeriene mari	Refluxul gastroesofagian
Cancer pulmonar*	Insuficiența cardiacă
Sarcoidoză*	Fibroza pulmonară
* posibil fără obstrucție bronșică la spirometrie	Tromboembolismul pulmonar

Cel mai frecvent, diagnosticul diferențial trebuie făcut între astm și BPOC. Diagnosticul este cu atât mai dificil dacă pacientul este vechi fumător sau are peste 40 de ani[153,154].

Tabelul 2. Criterii de orientare în diagnosticul diferențial ASTM – BPOC

Criterii	Astm	BPOC
Vârsta de debut	În tinerețe /copilărie	În general după 40 ani
Rapiditatea debutului	Paroxistică	Cronică, progresivă
Istoric de fumat	Uneori	Frecvent / aproape întotdeauna
Istoric de alergii	Frecvent	Rar
Tuse cu expectorație	Uneori	De obicei / frecvent
Wheezing	Frecvent	Uneori
Variabilitate diurnă la peak-flow metrie	Frecvent	Rar
Hiperreactivitate bronșică	Frecvent	Rar
Reversibilitatea obstrucției	Frecvent	Rar

Diagnosticul diferențial astm – BPOC este dificil în special la vârstnici. Spirometria ca metodă de elecție, urmărește mai ales evidențierea gradului de reversibilitate și mai puțin a gradului de obstrucție.

R17

✓ **Este indicată trimiterea la specialist a pacientului cu suspiciune de astm dacă prezintă unul sau mai multe din următoarele criterii (BTS, GINA):** [2;3]

Diagnostic incert (simptome, semne atipice)
Durere toracică persistentă
Tuse și/sau expectorație persistente
Elemente neașteptate la examenul fizic: hipocratism digital, cianoză, raluri crepitante
Scădere ponderală
Dispnee continuă sau fără wheezing
Raluri sibilante unilateral
Pneumonie non-rezolutivă
Spirometrie neconcordantă cu examenul clinic
Stridor
Suspiciune astm profesional

5.1.3. EVALUAREA COMPLEXĂ A BOLII (Parametrii de monitorizare)

Monitorizarea astmului presupune evaluarea următorilor **parametri**:

a. **Simptome:** diurne, nocturne, limitarea activităților, calitatea vietii; pot fi evaluate prin chestionare specifice care sunt disponibile și în limba română (Asthma Control Test, www.asthmacontroltest.com, Asthma Control Questionnaire, www.qoltech.ac.uk/acq.html)

b. **Examenul fizic** poate identifica semne de obstrucție prezente în momentul examinării.

c. **Măsurarea funcției pulmonare** de preferat prin spirometrie, dar posibil și prin peakflow-metrie, este obligatorie întrucât frecvent, pacientul astmatic subevaluează simptomele astmatice, iar examenul fizic este relativ puțin sensibil.

d. **Frecvența exacerbărilor, curelor de CSO, vizitelor la UPU** și **spitalizărilor** pentru astm

e. **Absențe de la serviciu sau de la școală** din cauza astmului

f. **Identificarea factorilor declanșatori:**

- specifici:
  - → alergene: acarieni (în praful de casă), mucegaiuri, gândaci, animale (mai ales pisică), polenuri
  - → sensibilizanți ocupaționali – cauză relativ frecventă de astm cu debut la adult
  - → antiinflamatorii nonsteroidiene – astmul indus de AINS
- non-specifici: aer rece, ceață, fum, efort fizic, râs puternic, mirosuri puternice, emoții puternice, beta-blocante

g. **Identificarea comorbidităților** este importantă întrucât acestea pot împiedica obținerea controlului bolii. Astfel identificarea și tratarea rinitei asociate (alergice sau non-alergice) și refluxului gastroesofagian sunt importante la pacienții cu astm parțial sau necontrolat.

h. Verificarea **modului de folosire a medicației și a complianței la tratament.**

i. În final sunt integrate **rezultatele consulturilor de specialitate** pneumologic, alergologic și eventual ORL și gastroenterologic.

5.1.4. EVALUAREA NIVELULUI DE CONTROL AL BOLII

Controlul astmului are ca substrat controlul proceselor fiziopatologice care stau la baza manifestărilor bolii și îndeosebi a inflamației. Reducerea

inflamației, prin administrarea tratamentului de control, se traduce prin modificarea tabloului clinic al bolii, dar și a testelor funcționale.

Nivelul de control al astmului variază în timp. De aceea, reevaluarea nivelului de control utilizând parametrii menționați mai jos se face la fiecare vizită a pacientului (comparativ cu ultima evaluare).

Stabilirea nivelului de control al astmului determină decizia clinică: menținerea sau ajustarea tratamentului.

Evaluarea controlului astmului din punctul de vedere al bolii de fond, respectiv a exacerbărilor este importantă intrucât tratamentul poate influența în mod diferit cele 2 dimensiuni. (ex. Pacientul poate fi asimptomatic sub CSI în doză mică, dar poate avea exacerbări care să necesite administrarea de CSO).

Tabelul 3. Evaluarea nivelului de control al astmului la copii >12 ani și adulți[3]

Caracteristici	Astm controlat (toate din următoarele)	Astm parțial controlat (oricare din următoarele, în orice săptămână)	Astm necontrolat
Simptome diurne	≤ 2 ocazii/săpt.	> 2 ocazii/săpt.	Trei sau mai multe caracteristici de astm parțial controlat prezente în orice săptămână
Limitarea activităților obișnuite	Absentă	Prezentă, în orice fel	
Simptome nocturne	Absente	Prezente	
Consum de β_2-agonist la nevoie (*reliever*)	≤ 2 ocazii/săpt.	> 2 ocazii/săpt.	
Funcția pulmonară*** (PEF sau VEMS)	Normală	<80% din val. cea mai bună (sau prezisă)	
Exacerbări	Absente	Una sau mai multe în ultimul an*	Una în orice săptămână**

Mențiuni:

* orice exacerbare în ultimul an include pacientul în categoria „astm parțial controlat" indiferent de alți parametri și obligă la reconsiderarea tratamentului de control

** prin definiție, o exacerbare apărută intr-o săptămână face că acea săptămână să fie una de astm necontrolat

***testarea funcției pulmonare la copiii mai mici de 5 ani nu este concludentă

R18

- ✓ **Se recomandă evaluarea nivelului de control al astmului la fiecare vizită a pacientului.**
- ✓ **Se recomandă stabilirea nivelului de control al astmului pe baza următorilor parametri: simptome, funcția pulmonară, consumul de β2 agoniști la nevoie și frecvența exacerbărilor[3].**
- ✓ **Se recomandă încadrarea ca „astm controlat" a acelor pacienți care[3]:**
  1. sunt asimptomatici sau simptomatici în 2 sau mai mai puțin de 2 ocazii pe săptămână;
  2. utilizează în 2 sau mai mai puțin de 2 ocazii pe săptămână β2-agoniști la nevoie;
  3. nu sunt simptomatici noaptea sau nu sunt treziți de simptome dis-de-dimineață;
  4. pacienți ale căror activități curente (efortul fizic, mersul la serviciu sau la scoală) nu sunt influențate/limitate;
  5. pacienți a căror funcție pulmonară este normală sau la nivelul personal maxim.
  6. nu au avut exacerbări în ultimul an
- ✓ **Se recomandă încadrarea ca „astm parțial controlat" a acelor pacienți care[3]:**
  1. sunt simptomatici în mai mult de 2 ocazii pe săptămână;
  2. utilizează în mai mult de 2 ocazii pe săptămână β2-agoniști la nevoie;
  3. sunt simptomatici noaptea sau simptomele îi trezesc din somn dis-de-dimineață;
  4. ale căror activități curente (efortul fizic, mersul la servici sau la școală) sunt influențate/limitate;
  5. a căror funcție pulmonară este **sub 80%** din valoarea normală sau nivelul personal maxim.
  6. Una sau mai multe exacerbări în ultimul an, face că acel an să fie unul de astm parțial controlat.
- ✓ **Se recomandă încadrarea ca „astm necontrolat" a acelor pacienți care au cel puțin 3 criterii de astm parțial controlat, în oricare dintre săptămânile trecute de la ultima evaluare[3].**

Prezența unei exacerbări face că săptămâna cu exacerbarea să fie una de astm necontrolat.

Studiile arată că parametri menționați se corelează bine cu nivelul de control al bolii, ca atare sunt folosiți ca indicatori ai gradului de control al bolii[3].

R19
✓ **Se recomandă precizarea treptei terapeutice pe care se face evaluarea controlului.**

Exemple de încadrare:

✓ astm controlat treapta 3 (criterii de astm controlat la un pacient tratat cu asociere de CSI în doză mică și BADLA)

✓ astm parțial controlat treapta 2 (criterii de astm parțial controlat la un pacient tratat cu CSI în doză mică)

5.1.5. IDENTIFICĂ ȘI ADRESEAZĂ CAUZELE CONTROLULUI INADECVAT

R20
✓ **La pacienții cu astm parțial controlat sau necontrolat se recomandă evaluarea tuturor cauzelor posibile ale lipsei controlului, înainte de a trece într-o treaptă terapeutică superioară (vezi 061).**

Persistența factorilor care mențin un control inadecvat al bolii, alții decât inadecvarea schemei terapeutice, este de natură să întrețină un control inadecvat al bolii[3].

În consecință, înaintea reconsiderării unei scheme terapeutice de treaptă superioară este necesară verificarea urmatoarelor ipoteze:

Posibilitatea

- expunerii persistente la factori declanșatori, mai ales specifici (alergene, sensibilizanți ocupaționali, AINS)
- non-complianței la tratamentul prescris
- unei tehnici inhalatorii defectuoase
- comorbidității necontrolate/netratate: rinosinuzită persistentă, polipoză nazală, reflux gastroesofagian, obezitate, apnee de somn, tulburări psihice, etc.
- diagnosticului eronat (trebuie permanent reconsiderat diagnosticul de astm la un pacient care nu răspunde la tratament corect administrat)

Ritmul de monitorizare a astmului

Monitorizarea continuă a astmaticului trebuie să se facă într-un cadru planificat, prin vizite planificate, al căror conținut este standardizat cu ajutorul unor fișe de evaluare-monitorizare cu conținut tip. (Vezi anexele 9-10)

Planificarea vizitelor se face urmărind intrările și ieșirile pacienților și conținutul îngrijirilor acordate astmaticului, așa cum rezultă ele din registrul de cronici.

Registrul de cronici informatizat trebuie să genereze atenționări *(remindere)* periodice privind pacienții ce necesită a fi chemați pentru monitorizare.

O componentă esențială în îngrijirea astmaticului trebuie să fie educația acestuia în vederea obținerii unor deprinderi adecvate pentru participarea la automonitorizarea și auto-implicarea responsabilă în managementul propriei afecțiuni.

R21

↑↑ Pacienții cu astm trebuie monitorizați la intervale regulate de un medic instruit în managementul astmului; vizita trebuie să conțină un plan scris de acțiune pentru astm.

↑ Ritmul de monitorizare este variabil în funcție de severitatea bolii: minim o dată pe an, în mod obișnuit o dată la trei luni, mai des pentru pacienții cu astm dificil de controlat.

↑ Spirometria este indicată cel puțin anual pentru identificarea pacientilor cu declin al funcției pulmonare

⊕⊕⊕ Monitorizarea astmului la intervale regulate ameliorează controlul bolii prin comparație cu monitorizarea la intervale neregulate sau întâmplătoare, mai ales dacă se însoțește de folosirea unui plan scris de acțiune[31]. (Vezi plan de intervenție în astm Anexa 12)

⊕⊕⊕⊕ Instruirea medicilor de familie în managementul astmului determină un control mai bun al bolii la pacienții lor[32].

⊕⊕⊕ Monitorizarea astmului prin telefon ar putea fi la fel de eficientă ca și monitorizarea față în față, dar ultima este probabil mai eficientă pentru astmul necontrolat sau tehnica inhalatorie defectuoasă[33].

Alte mijloace

R22
✓ Monitorizarea PEF pe termen lung nu este recomandată de rutină, dar ar putea fi utilă la anumite categorii de pacienți

Monitorizarea PEF pe termen lung nu aduce avantaje în plus față de monitorizarea simptomelor în strategia de management a astmului moderat-sever la adulți vârstnici[34], și nu există dovezi evidente nici pentru alte grupe de vârsta. Ea se poate dovedi utilă însă la pacienții cu astm sever, cu exacerbări amenințătoare de viață, sau la care percepția simptomelor e slabă[35,36].

R23
↓ Măsurarea inflamației bronșice și a hiperreactivității bronșice nu este indicată de rutină în monitorizarea astmului.
↑ Măsurarea inflamației bronșice și/sau a hiperreactivității bronșice ar putea fi indicată în cazuri selecționate de astm sever refractar.

⊕⊕⊕ Strategiile de management al astmului având drept obiectiv controlul inflamației bronșice eozinofilice[37;38] sau al hiperreactivității bronșice[39] au rezultat într-o scădere a frecvenței și severității exacerbărilor astmatice prin comparație cu strategia bazată pe controlul simptomelor; beneficiile au fost evidente mai ales la pacienții cu astm sever. În același timp aceste metode sunt puțin disponibile, scumpe și consumatoare de timp.

R24
✓ Este indicată trimiterea la specialist a pacientului cu astm pentru monitorizare în următoarele situații [2,3]:

- anual orice pacient cu astm pentru spirometrie
- evaluarea implicării bolilor asociate în lipsa de control a astmului
- astm care nu este controlat în treapta terapeutică 3 sau mai mare (pentru evaluare și stabilirea
- regimului terapeutic)
- astmul controlat în treapta terapeutică 4 sau 5 (evaluare periodică la 3 luni)
- antecedente de exacerbări frecvente și/sau amenințătoare de viață sau aproape fatale.

5.1.6. MANAGEMENTUL FARMACOLOGIC ÎN ASTM (Detalii în Anexa 6.)

Obținerea și menținerea controlului bolii este obiectivul principal al managementului astmului.

R25
↑↑ **Se recomandă administrarea regulată de medicamente de control pentru obținerea și menținerea controlului bolii, la toți cei cu astm persistent**[2,3,4]**.**

a. Medicamentele de control *("controler")* se administrează zilnic, pe durată lungă, uneori toată viața în scopul obținerii și menținerii controlului astmului, la pacienții cu astm persistent. Eficacitatea lor în ameliorarea simptomelor și calității vieții, a funcției pulmonare rezultă din controlul inflamației și diminuarea hiperreactivității bronșice. Beneficiul final constă în reducerea frecvenței și intensității exacerbărilor și a mortalității prin astm[2,3,4,155].

R26
↑↑ **Se recomandă administrarea LA NEVOIE a medicamentelor de salvare „de criză"- *reliever,* pentru ameliorarea simptomelor astmatice, în toate formele de astm**[2]**.**

b. Medicația la nevoie, de salvare, de criză *("reliever")* are că scop reversibilitatea bronhoconstricției și cuparea rapidă a simptomelor. Se folosește la nevoie, la pacienții cu astm intermitent și persistent[2,3,4,155].

Tabel 4. Tipuri de medicamente utilizate în tratamentul astmului

Medicația de control	Medicația de salvare (de criză)
Corticosteroizi inhalatori (CSI)	β2 agoniști inhalatori cu acțiune scurtă BADSA
Antileucotrienele (AL)	Teofiline cu eliberare rapidă
β2 agoniști cu durata lungă de acțiune (BADLA)	β2 agoniști adm. per os cu acțiune scurtă
Teofilinele cu eliberare prelungită	Corticosteroizi sistemici, cu adm. per os (CSO)
Corticosteroizi sistemici, cu adm. per os (CSO)	Anticolinergicele (Ach)
Anti IgE (AIGE)	

c. Alte terapii în astm

R27
- ✓ **Se recomandă medicului să țină cont de faptul că nu există dovezi asupra eficienței terapiilor alternative în astm. În consecință ele nu trebuie să înlocuiască tratamentele medicamentoase**[1,2].

Dovezile de bună calitate asupra eficacității tratamentelor alternative sau complementare lipsesc. Studii de slabă calitate, uneori contradictorii, sugerează uneori beneficii în utilizarea homeopatiei, tratamentelor cu plante tradiționale chinezești; unele studii sugerează beneficiul utilizării tehnicii respiratorii Buteyko asupra simptomatologiei în astm, dar nu și asupra funcției pulmonare[2 (261,264)].

Dispozitive inhalatorii

R28
- ✓ **În cazul medicamentelor disponibile în mai multe forme farmaceutice se recomandă administrarea cu preferință a medicamentelor pe cale inhalatorie.**

Avantajul administrării pe cale inhalatorie constă în administrarea directă a medicamentului la nivelul căilor aeriene, cu un risc semnificativ mai mic de efecte secundare sistemice [2,3,4,155].

Administrarea inhalatorie se face cu ajutorul mai multor tipuri de dispozitive **(dispozitiv inhalator dozat presurizat - pMDI,** pe bază de hidrofluoroalcan (HFA) și clorfluorocarbon (CFC); **dispozitive inhalatorii cu pulbere uscată – DPI de tip: turbuhaler, diskus; nebulizatoarele).** (Vezi Anexa 13).

Dispozitivele inhalatorii dozate presurizate (pMDI)

R29
↑↑ Salbutamolul, fluticazona și beclometazona CFC vor fi înlocuite cu cele HFA la aceeași doză, cu excepția beclometazonei ultrafine la care înlocuirea se va face la jumătate din doza CFC.

Medicația aflată în dispozitivele de tip pMDI este disponibilă acum doar ca soluție în hidrofluoroalcan (HFA).

⊕⊕⊕⊕ Echivalența dozelor între dispozitivele pe bază de HFA și cele pe bază de clorfluorocarbon (CFC) pentru fluticazonă, salbutamol și beclometazonă este de 1:1 cu excepția beclometazonei dipropionat ultrafină (Qvar, deocamdată indisponibil în România) pentru care raportul este de 1:2 (doza BDP-HFA ultrafină echivalentă este jumătate din doza de BDP-CFC)[2] (Vezi și tabelul de echivalență a dozelor)

Dispozitivele inhalatorii cu pulbere uscată

R30
↑↑ pMDI ± cameră de inhalare este la fel de eficient ca și DPI în administrarea de β2 agonist sau corticosteroid în astmul stabil.
✓ Alegerea dispozitivului de inhalare pentru astmul stabil se face în funcție de preferințele pacientului, cost și de abilitatea pacientului de a-l folosi corect.

⊕⊕⊕⊕ Nu există diferențe de eficiență între administrarea medicației inhalatorii (β2-agonist sau CSI) prin pMDI ± cameră de inhalare și DPI la adulți și adolescenți atât în tratamentul cronic al astmului cât și în cazul tratamentului exacerbărilor astmatice non-severe [71].

Pentru unele medicamente dozele necesită ajustare când se face trecerea de la MDI la DPI.

6.1. Managementul astmului pe termen lung – Ajustarea terapiei în trepte

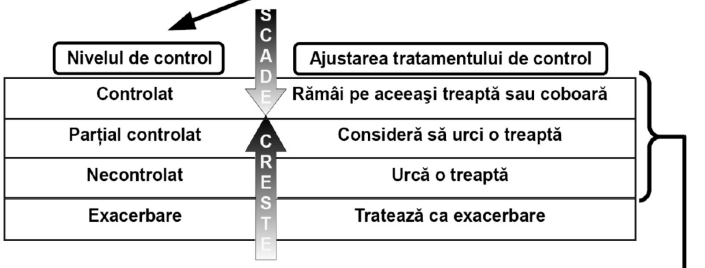
Medicamentele antiastmatice de control se administrează în 5 trepte terapeutice, treptele superioare constând din administrarea mai multor medicamente și/sau în doze mai mari față de treptele inferioare.

Strategia folosită este de a obține controlul și apoi de a-l menține atunci când controlul este bun, ajustând astfel permanent medicația antiastmatică la nevoile actuale ale pacientului (vezi algoritmul de tratament cronic al astmului.

Tratamentul Astmului

Ajustarea tratamentului de control al astmului se face în funcție de nivelul de control

	Controlat	Parțial controlat	Necontrolat
Simptome diurne	≥ 2 ocazii / săpt.	> 2 ocazii / săpt.	Trei sau mai multe caracteristici de astm parțial controlat prezente în orice săptămână
Limitarea activității	Absentă	Prezentă	
Simptome nocturne	Absente	Prezente	
Consum β_2-agonist la nevoie	≥ 2 ocazii / săpt.	> 2 ocazii / săpt.	
Funcția pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	< 80% din cea mai bună (sau prezisă)	
Exacerbări	Absente	≥ 1 în ultimul an	Una în fiecare săptămână



TREPTE TERAPEUTICE

	Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4	Treapta 5
	Educația pacientului, controlul factorilor declanşatori				
	Bronhodilatator cu acțiune rapidă la nevoie				
Medicație de control		Una din	Una din	Adaugă una sau mai multe	Adaugă una sau ambele
	Nu e necesar	CSI doză mică	CSI doză mică + BADLA	CSI doză medie-mare + BADLA	Steroid oral
		Antileucotriene	CSI doză medie-mare	Antileucotriene	Anti-IgE
			CSI doză mică + antileucotriene	Teofilină retard	
			CSI doză mică + teofilină retard		

După GINA 2006

R31

↑↑ **În vederea obținerii și menținerii controlului astmului se recomandă ajustarea periodică a medicației de control în funcție de nivelul de control al bolii și tratamentul preexistent[1,2,3,4].**

În vederea atingerii și menținerii controlului bolii se folosește strategia reevaluărilor periodice a pacientului și a ajustării tratamentului la nivelul de control atins. Se folosește metoda tratamentului în trepte și strategia constă în a urca sau coborî câte o treaptă, în funcție de nivelul de control (vezi schema GINA).

- Astm controlat ⇒ treaptă-în-jos
- Astm necontrolat ⇒ treaptă-în-sus
- Astm parțial controlat ⇒ consideră rămânerea pe aceeași treaptă sau treaptă-în-sus

Strategia se aplică tuturor pacienților cu astm, dar poate fi diferită în funcție de vîrsta pacientului, deoarece relevanța diferitelor metode de evaluare, respectiv efectul pe termen scurt sau lung al diferitelor medicamente diferă în funcție de vârstă (sub 5 ani, 5-12 ani, >12 ani).

R32

✓ **Înainte de urcarea unui trepte terapeutice vor fi evaluate:**

- **aderența la tratament și tehnica inhalatorie**
- **evitarea factorilor declanșatori**
- **existența și tratamentul corect al comorbidităților**

Complianța limitată și tehnica defectuoasă în administrarea medicației recomandate sunt factori ce limitează eficacitatea tratamentului prescris. Persistența factorilor declanșatori poate fi cauza ineficacității aparente a unui anumit tratament. De aceea, evaluarea acestor posibilități este absolut necesară inainte de a decide necesitatea ajustării în sus a tratamentului.

R33

↑↑ **Se recomandă inițierea medicației de control ținând cont de intensitatea manifestărilor astmului[3,4].**

- **În treapta 2, pentru cei cu manifestări similare cu astmul parțial controlat**
- **În treapta 3, pentru cei cu manifestări similare cu astmul necontrolat**

În vederea obținerii rapide a unui bun control al astmului, tratamentul inițiat pentru un pacient recent diagnosticat trebuie corelat cu intensitatea simptomatologiei respectivului pacient.

R34
- ✓ **Se recomandă individualizarea tratamentului fiecărui pacient luând în considerare posibilitățile pacientului de înțelegere, de cooperare și preferințele acestuia în aplicarea tratamentului[2,3,4,155].**

În scopul asigurării unei cât mai bune aderențe la un tratament pe termen lung și periodic revizuibil, schema terapeutică recomandată fiecărui pacient în parte se întocmește ținând cont de posibilitățile pacientului de înțelegere, de nivelul de implicare și preferințele acestuia în aplicarea tratamentului (inclusiv de posibilitățile de achiziționare).

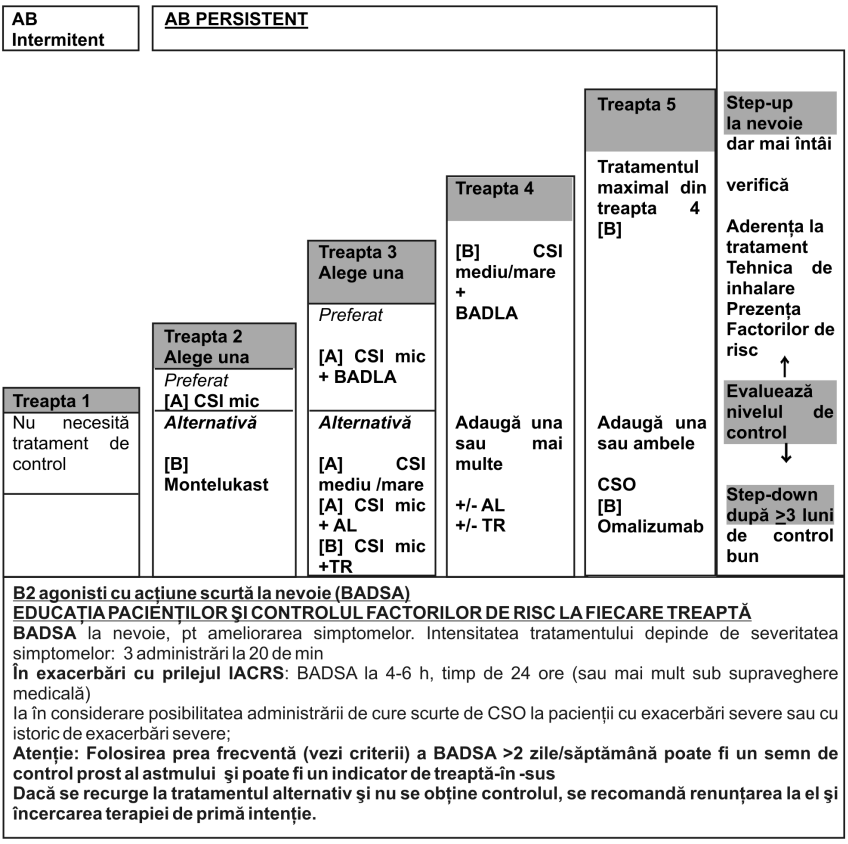
Atitudinea în cazul astmului controlat

R35
- ✓ **Odată astmul controlat, se recomandă coborîrea unei trepte terapeutice (treaptă-în-jos) în scopul menținerii controlului bolii în condițiile unui regim terapeutic minim (ca asociere și doze). Coborârea treptelor terapeutice se face similar cu urcarea lor.**

Astmul este o afecțiune cronică și controlul pe termen lung al bolii trebuie menținut în condițiile unui regim terapeutic minim, susceptibil a genera ES minime.

Reevaluarea periodică a pacientului cu astm controlat căruia i se aplică strategia treaptă-în-jos este foarte importantă. Coborîrea treptelor terapeutice se face similar cu urcarea lor.

Tabel 5 Administrarea tratamentului farmacologic la copii >5 ani, adolescenți și adulți


AB Intermitent
AB PERSISTENT
Treapta 1
Nu necesită tratament de control
Treapta 2
Alege una
Preferat
[A] CSI mic
Alternativă
[B] Montelukast
Treapta 3
Alege una
Preferat
[A] CSI mic + BADLA
Alternativă
[A] CSI mediu /mare
[A] CSI mic + AL
[B] CSI mic +TR
Treapta 4
[B] CSI mediu/mare + BADLA
Adaugă una sau mai multe
+/- AL
+/- TR
Treapta 5
Tratamentul maximal din treapta 4 [B]
Adaugă una sau ambele
CSO
[B] Omalizumab
Step-up la nevoie dar mai întâi
verifică
Aderența la tratament
Tehnica de inhalare
Prezența Factorilor de risc
Evaluează nivelul de control
Step-down după ≥3 luni de control bun
B2 agonisti cu acțiune scurtă la nevoie (BADSA)
EDUCAȚIA PACIENȚILOR ŞI CONTROLUL FACTORILOR DE RISC LA FIECARE TREAPTĂ
BADSA la nevoie, pt ameliorarea simptomelor. Intensitatea tratamentului depinde de severitatea simptomelor: 3 administrări la 20 de min
În exacerbări cu prilejul IACRS: BADSA la 4-6 h, timp de 24 ore (sau mai mult sub supraveghere medicală)
la în considerare posibilitatea administrării de cure scurte de CSO la pacienții cu exacerbări severe sau cu istoric de exacerbări severe;
Atenție: Folosirea prea frecventă (vezi criterii) a BADSA >2 zile/săptămână poate fi un semn de control prost al astmului şi poate fi un indicator de treaptă-în -sus
Dacă se recurge la tratamentul alternativ şi nu se obține controlul, se recomandă renunțarea la el şi încercarea terapiei de primă intenție.

6.1.1 Managementul astmului intermitent

➢ Treapta terapeutică 1 - Medicația de salvare, de criză

Nu necesită medicație de control. Se adresează pacienților cu astm care au manifestări suficient de rare și de puțin importante încât nu necesită un tratament cronic zilnic pentru a le preveni.

Medicația de salvare va fi descrisă aici, fiind singura medicație folosită în această treaptă, dar ea este indicată în toate treptele terapeutice pentru ameliorarea simptomelor.

Medicamentele care cu acțiune bronhodilatatoare de scurtă durată sunt: β2-agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune (BADSA), bromura de ipratropium, β2-agonist oral, aminofilina rapidă[2].

Preferat: β2 agoniști inhalatori cu acțiune scurtă - BADSA
Alternative: Anticolinergic inhalator, β2 agoniști cu administrare orală sau teofilină cu efect rapid, deși au un efect care se instalează mai lent și o incidență mai crescută a efectelor adverse.

R36
- ↑↑ **Prescrieți un β2-agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune (BADSA) ca medicație de salvare la toți pacienții cu astm, pentru ameliorarea simptomelor.**
- ↑ **Prescrieți bromura de ipratropium pe cale inhalatorie ca medicație de salvare la pacienții cu astm care prezintă efecte adverse importante la BADSA.**
- ↓↓ **Nu prescrieți β2-agonist comprimate sau sirop sau aminofilină rapidă per os ca medicație de salvare la adulți sau adolescenți cu astm, decât în cazuri excepționale.**

BADSA sunt cele mai eficace bronhodilatatoare și au cel mai bun raport eficacitate-efecte adverse.[156]

BADSA intră mai rapid în acțiune decât bromura de ipratropium și au efecte secundare mai puține decât β2-agonist oral sau teofilina[2]. Cele mai folosite BADSA sunt: salbutamolul, terbutalina și fenoterolul.

!!! Formoterolul, un β2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (BADLA), are acțiune rapidă și poate fi folosit și ca medicație de urgență datorită instalării rapide a efectului; este folosit ca medicație de salvare mai ales în combinație cu CSI.

R37
- ↑↑ **Prescrieți LA NEVOIE β2-agonistul inhalator cu durată scurtă de acțiune pentru ameliorarea simptomelor astmatice.**

Administrarea la nevoie este tot atât de eficace că și administrarea regulată de 4 ori pe zi, indiferent de vârstă[75,76].

Administrarea cronică de BADSA singur poate avea efecte negative în sensul creșterii riscului de exacerbări sau de diminuare a funcției pulmonare la întreruperea tratamentului.

R38
↑↑ La pacienții ce folosesc β2-agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune în mod excesiv se recomandă reevaluarea tratamentului antiastmatic de control.

⊕⊕⊕ Numărul de doze administrate de BADSA reprezintă un indicator al nivelului de control al bolii.

Folosirea a 2 sau mai multe flacoane de BADSA pe lună indica un astm sever necontrolat cu risc de astm fatal sau aproape fatal [73]. Folosirea frecventă se însoțește și de efecte secundare: tremor, tahicardie, hipopotasemie.

R39
↑↑ Medicația de elecție pentru administrare imediat înainte de efort este un β2 -agonist inhalator cu durată scurtă de acțiune.
↑↑ La pacienții cu astm indus de efort sub tratament cu CSI se recomandă asociere de AL sau de β2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune.

Pacienții cu astm intermitent și bronhospasm indus de efort pot beneficia de administrarea preventivă a BADSA (in această situație, ocaziile în care administrarea de BADSA se face pentru prevenirea astmului indus de efort nu se iau în considerare în stabilirea nivelului de control al astmului)[2,3].

La pacienții cu astm și exacerbări declanșate de infecții acute respiratorii, BADSA la 4-6 ore timp de 24 ore sau mai mult (dacă e sub supraveghere medicală) pot controla situația (vezi exacerbări) [2,3].

6.1.2. Managementul astmului persistent – Treaptele terapeutice 2-5

➢ **Treapta terapeutică 2**

Treapta 2	Preferat	*Alternativă*:
Alege una	**CSI mic**	**AL pt cei** care nu pot sau nu vor să-și administreze CSI, care manifestă disfonie persisitentă, sau cei cu rinită alergică concomitentă

În această treaptă este administrat un singur medicament de control.

A. Corticosteroizii inhalatori (CSI)

R40
↑↑ **Corticosteroizii inhalatori sunt medicația de elecție și de primă intenție în tratamentul de control al astmului la adulți , adolescenți și copii pentru atingerea obiectivelor tratamentului.** [3,4,157-160]

⊕⊕⊕⊕ Corticosteroizii inhalatori sunt cea mai eficientă medicație de control la adulți și adolescenți pentru ameliorarea simptomelor, a funcției pulmonare și prevenirea exacerbărilor [2,78,79].

1. Tipuri de CSI

Budesonidul (BUD) este folosit ca referință pentru compararea eficacității diferiților CSI.

Tabel 6. Dozele zilnice de CSI estimate ca echipotente pentru adulți[3]

Medicament	Doză mică (µg)	Doză medie (µg)	Doză înaltă (µg)
Beclometazonă dipropionat	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budesonid*	200-400	>400-800	>800-1600
Ciclesonidă*	80-160	>160-320	>320-1280
Fluticazonă	100-250	>250-500	>500-1000
Mometazonă furoat*	200-400	>400-800	>800-1200

2. Când introducem CSI

R41
↑↑ **Se recomandă introducerea medicației antiastmatice de control în prezența uneia din:**
- **simptome diurne de minim 3 ori pe săptămână**
- **consum de BADSA de minim 3 ori pe săptămână**
- **trezire nocturnă cel puțin odată pe săptămână**
- **minim o exacerbare severă (ce a necesitat CSO) în ultimii 2 ani**

⊕⊕⊕ Administrarea de corticosteroizi inhalatori este eficientă la pacienți cu astm care prezintă oricare dintre următoarele: simptome diurne de minim 3 ori pe săptămână, consum de BADSA de minim 3 ori pe săptămână, trezire

nocturnă cel puțin odată pe săptămână sau minim o exacerbare severă (ce a necesitat CSO) în ultimii 2 ani[76,77]. Prin extrapolare este probabil rezonabil să folosim aceste criterii și pentru introducerea altor medicații de control.

Introducerea de CSI poate fi luată în considerare și în următoarea situație:
o Astm intermitent sezonier, în timpul sezonului (perioada simptomatică)[3]

3. Doza de CSI

R42
↑↑ Se recomandă inițierea tratamentului cu CSI în doză mică (adulți și adolescenți 400 mcg/zi, iar la copiii de 5-11 ani, 200 mcg/zi budesonid sau echivalent)[3].

⊕⊕⊕ Administrarea unei doze mari inițial de CSI urmată de scăderea ei nu oferă nici un beneficiu față de administrarea de la început a unei doze mici echivalente cu 200-400 mg de budesonid [80].
Efectul terapeutic al CSI se instalează progresiv până la aprox. 3-4 săptămâni de la inițierea tratamentului; beneficii suplimentare mai pot fi observate doar până la 3 luni de la inițiere sau de la creșterea dozei de CSI.
Ulterior se recomandă titrarea dozei de CSI la nivelul cel mai scăzut ce menține controlul astmului.

R43
↑↑ În cazul pacienților fumători luați în considerare utilizarea unor doze mai mari de CSI[1,43].
✓ Avertizați pacientul astmatic fumător că fumatul reduce eficiența CSI.

⊕⊕⊕ Fumatul activ reduce efectele antiastmatice ale CSI, iar creșterea dozei de CSI contracarează acest efect [57, 81]

4. Frecvența administrării

R44
↑↑ Se recomandă administrarea CSI de 2ori/zi, cu excepția ciclesonidului care se administrează doar o singură dată pe zi[2].
↑↑ La cei cu astm controlat cu doze mici de CSI, se poate lua în considerare administrarea dozei recomandate de CSI într-o singură priză, indiferent de tipul de CSI.[2]

⊕⊕⊕ Majoritatea CSI au o eficiență mai bună la o administrare de 2 ori/zi, cu excepția ciclesonidului care se administrează doar o dată pe zi. După obținerea controlului bolii, CSI în doze mici se pot administra și într-o singură priză. [156,161,162]

5. Siguranța administrării CSI pe termen lung

CSI au un index terapeutic foarte bun (cel mai bun dintre medicamentele antiastmatice).

R45
✓ Reduceți doza de CSI la minim necesar pentru controlul bolii.

La adulți, CSI în doze de până la **800 mcg/zi** budesonid sau echivalent se însoțesc doar de efecte secundare la nivel local: disfonie și candidoză orofaringiană. Nu s-a demonstrat că CSI administrați pe termen lung produc osteoporoză, chiar la doze de 1000 mcg/zi[163].

La copii, la administrarea de CSI în doze de **400 mcg/zi** budesonid sau echivalent, pot apărea efecte sistemice, în principal afectarea pe termen scurt a creșterii.

Nu se cunoaște doza și durata de administrare a CSI care expun copiii la risc pentru apariția insuficienței adrenale **clinic manifeste**, dar se estimează o doză zilnică necesară ≥ 800mcg BUD sau echivalent.

Administrarea de CSI la copii în doze mari (vezi tabel copii) face necesară monitorizarea creșterii în înălțime precum și supravegherea de către un pediatru având în vedere și riscul de insuficiență adrenergică.

Detalii privind efectele adverse ale CSI – (vezi Anexa cu medicația 6).

B. Antileucotrienele

R46
↑ Luați în considerare administrarea de antileucotriene ca alternativă la o doză mică de CSI la pacienții cu astm care: nu pot folosi dispozitive inhalatorii, au efecte secundare locale semnificative ale CSI sau au asociată rinită alergică.

⊕⊕⊕⊕ Administrate în monoterapie ameliorează simptomele, funcția pulmonară și reduc exacerbările [83-85].
⊕⊕⊕⊕ Eficiența administrării AL în monoterapie este inferioară CSI[86]
⊕⊕ Beneficiul cel mai mare al tratamentului cu antileucotriene în monoterapie ar putea apare la pacienții ce nu pot folosi corect dispozitivele inhalatorii, cu efecte adverse persistente locale ale CSI sau care asociază rinită alergică[87,88] precum și cei cu astm indus de antiinflamatorii nesteroidiene.[89]

Montelukast este singurul preparat disponibil în România și se administrează la adulți și adolescenți în doza de 10 mg pe zi. Pentru copii exista comprimate masticabile de 4 și 5 mg și pliculețe cu granule de 4 mg.

Efectele secundare sunt puține, antileucotrienele fiind relativ bine tolerate. Cazurile de sindrom Churg - Strauss raportate la unii pacienți aflați în tratament cu antileucotriene și aparent asociate acestuia, au fost probabil preexistente, ele devenind manifeste clinic odată cu reducerea dozei de corticosteroizi orali și/sau inhalatori[90].

C. Alte medicamente utilizate în controlul astmului în treapta a II-a de tratament

- **Teofilina**

R47
↓↓ Teofilina retard nu este recomandată ca medicație de control în monoterapie în astm decât în situații excepționale.

⊕⊕⊕ Teofilina retard are un efect antiinflamator și de control slab[91-165] și poate produce efecte secundare redutabile[92,164].

- *β2-agonisti inhalatori cu durată lungă de acțiune (BADLA)*

R48
↓↓ β2-agonistul inhalator cu durată lungă de acțiune (BADLA) nu trebuie administrat ca medicație de control în monoterapie în astm. Teofilina retard nu este recomandată ca medicație de control în monoterapie în astm decât în situații excepționale.

Există studii[2] ale agențiilor specializate în controlul siguranței medicamentelor și care au luat în calcul riscurile și beneficiile asociate administrării BADLA în managementul pe termen lung al astmului și BPOC-ului. Concluziile susțin continuarea administrării BADLA în astm doar la acei pacienti aflați deja în tratament cu CSI.

➢ Treapta terapeutică 3

Treapta 3	Alege una	*Alternativă*
Preferat	CSI mic + BADLA	CSI mediu /mare CSI mic + AL CSI mic +TR

A. Adăugarea unui nou medicament

La pacienții la care CSI în doză mică nu controlează simptomele, fie se poate adauga un nou medicament, fie se dublează doza de CSI. Curba doză-raspuns a CSI se aplatizează la doze relativ mici, și de aceea este mai eficientă adaugarea unui al doilea medicament decât creșterea dozei de CSI.

1. De la ce doză de CSI se introduce un nou medicament?

Nu se poate preciza un nivel cert al dozei de CSI de la care se recomandă adăugarea unui nou medicament. Mulți pacienți au un beneficiu suplimentar la adăugarea celui de al 2-lea controler comparativ cu creșterea dozei de CSI, începând de la doze de 200-400 mcg de BUD sau echivalent.

2. Al 2-lea controler- variante strategice pe grupe de vârstă

R49
↑↑ Asocierea BADLA la CSI reprezintă prima opțiune la pacienții cu astm ce nu poate fi controlat cu doze mici de CSI; se pot administra în inhalatoare separate sau într-un singur inhalator.

⊕⊕⊕⊕ Asocierea BADLA reprezintă cea mai eficientă alternativă la pacienții insuficient controlați cu o doza mică de CSI[93].

Utilizarea de CSI și BADLA ameliorează simptomele, funcția pulmonară și previne apariția exacerbărilor[1(137-144)]. Datorită efectului sinergic al celor două componente, în multe situații este suficientă utilizarea dozelor mici de CSI.

⊕⊕⊕⊕ Dispozitivele cu combinații fixe CSI + BADLA conferă complianță mai bună la tratament, fără diferențe însă in ceea ce privește eficiența clinică față de administrarea lor în dispozitive separate[94,95].

Reacțiile secundare sistemice sunt reduse; uneori pot da stimulare cardiovasculara, tremor al musculaturii scheletice și hipopotasemie (vezi Anexa 6 cu medicația).

Nu a fost demonstrată creșterea riscului de moarte subită sau de necesitate de intubație la utilizarea combinatiei CSI+BADLA comparativ cu CSI în monoterapie[2;96].

R50
↑ La pacienții ce folosesc asocierea budesonid + formoterol în combinație fixă, ea poate fi administrată atât ca medicație de întreținere cât și ca medicație de salvare.

⊕⊕⊕⊕ Pentru pacienții care folosesc în terapia combinată formoterolul și budesonidul, aceasta poate fi administrată atât ca medicație de întreținere cât și ca medicație de salvare administrată la nevoie. Această strategie s-a dovedit a fi eficientă în reducerea exacerbărilor folosind doze medii mai mici CSI [97-101].

Într-o astfel de opțiune se administrează regulat de două ori pe zi combinația budesonid în doză mică cu formoterol, la care se adaugă administrarea de doze suplimentare la nevoie (similar cu administrarea BADSA) a aceleiași combinații.

B. Alte opțiuni terapeutice

R51
↑ La pacienții cu astm ce nu poate fi controlat cu doze mici de CSI, asocierea AL este o opțiune eficientă, mai ales în cazul asocierii cu rinită alergică.

⊕⊕⊕⊕ Asocierea de antileucotriene la doze mici de CSI este eficientă [102-104] dar mai puțin eficientă decât asocierea BADLA în majoritatea studiilor [105-108].

⊕⊕⊕ Asocierea antileucotrienelor la CSI este mai eficientă în astmul asociat cu rinită alergică.

R52
↑ La pacienții ce nu sunt controlați cu doze mici de CSI, asocierea teofilinei retard în doze de 8-10 mg/kgcorp este o opțiune mai puțin eficientă și cu efecte secundare mai mari.

⊕⊕⊕ Asocierea teofillinei la doză mică de CSI este eficientă la pacienții care nu sunt controlați cu CSI în doză mică, dar mai puțin eficientă decât asocierea BADLA și cu mai multe efecte secundare [109,110].

Reacțiile secundare apar în special la doze mari (peste 10 mg/ kg corp/ zi) și constau în: tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, scaune moi), tahiaritmii, convulsii, cefalee. Metabolismul teofilinei poate fi modificat în diferite circumstanțe (boli febrile, insuficiență cardiacă, afecțiuni hepatice) sau de medicamente administrate concomitent, existând riscul supradozării sau subdozării acestora. A fost demonstrat că folosirea de doze mici asigură beneficiile terapeutice cu efecte secundare minime și fără necesitatea monitorizării nivelelor plasmatice [109].

R53
↑ La pacienții cu astm ce nu poate fi controlat cu doze mici de CSI, creșterea dozei de CSI este o alternativă mai puțin eficientă decât asocierea unui al doilea medicament.

Creșterea dozei de CSI la pacienți care nu sunt controlați de doze mici s-a dovedit a produce beneficii relativ mici, inferioare asocierii unui al doilea medicament. [111-114]

➢ Treapta terapeutică 4

O mică proporție din pacienții cu astm nu pot fi controlați în treapta terapeutică 3. Studiile existente la acești pacienți sunt puține și de calitate joasă. Din acest motiv recomandările sunt opționale și extrapolate din studii pe alte categorii de pacienți 2,3.

Treapta 4
CSI mediu/mare + BADLA
Adaugă una sau mai multe +/- AL +/- TR

R54
✓ Pacienții cu astm ce nu poate fi controlat în treapta terapeutică 3 trebuie trimiși la un medic specialist în astm.

R55
↑ Asocierea de CSI în doză medie/mare cu BADLA reprezintă opțiunea preferată la pacienții cu astm ce nu poate fi controlat în treapta terapeutică[3].

Dacă pacientul răspunde la asocierea CSI + BADLA dar astmul este necontrolat după 3 luni de la inițierea combinației, se menține combinația și se mărește dozei de CSI până la 800mcg/zi la adulți, respectiv 400 mcg/zi la copiii peste 5 ani.

R56
↑ Dozele medii sau mari de CSI se recomandă a fi administrate prin DPI sau pMDI cu spacer [166-168].

Utilizarea spacerelor ușurează administrarea medicamentelor condiționate ca pMDI. Folosirea spacerelor pt administrarea dozelor medii sau mari de CSI (pMDI) ameliorează distribuția CSI la nivelul căilor respiratorii, reduce efectele secundare orofaringeale și limitează absorbția sistemică.

R57
↑ Asocierea de AL și/sau teofilină retard poate fi luată în considerare la acești pacienți. Asocierea teofilinei se însoțește de mai multe efecte secundare decât alte opțiuni.
✓ Un medicament care nu s-a dovedit eficient după administrare timp de 2-3 luni trebuie oprit.

➢ Treapta terapeutică 5

O foarte mică proporție din pacienți au astm ce nu poate fi controlat în treapta terapeutică 4. Dovezile pentru recomandările de mai jos sunt și mai puține decât în treapta 4.

R58
✓ **Pacienții cu astm ce nu poate fi controlat în treapta teraputică 4 trebuie trimiși la un centru de referință pentru astm sever.**

R59
✓ **În cazul pacienților cu astm inadecvat controlat cu medicație de treapta a 4-a se recomandă utilizarea zilnică a celei mai mici doze de CSO care controlează astmul.**

⊕ Adăugarea corticoizilor orali (CSO) este eficientă [115].
⊕⊕⊕⊕ Administrarea CSO pe termen lung se însoțește de efecte secundare semnificative [116].

Adăugarea de CSO la alte medicamente de control poate aduce beneficii suplimentare atunci când astmul nu este controlat cu medicație de treapta a 4-a, respectiv când, în ciuda acestei medicații pacientul continuă să aibă limitarea activității zilnice și exacerbări frecvente.

Prednisonul sau metilprednisolonul sunt cel mai frecvent CSO folosite în controlul astmului. Nici o altă formulare nu oferă avantaje suplimentare.

Nu există studii care să dovedească superioritatea folosirii CSO în zile alternative.

Strategia folosită constă în utilizarea celei mai mici doze de CSO și apoi în măsura posibilului renunțarea la tratamentul cu CSO.

R60
↑↑ **La pacienții cu tratament cronic cu CSO se recomandă administrarea de doze mari de CSI (1,6 mg BUD sau echivalent) în încercarea de reducere a dozei de CSO la minim.**
La copiii între 5-12 ani se poate ajunge până la 800mcg/zi.[2]

⊕⊕⊕⊕ Administrarea de doze mari de CSI este eficientă în reducerea dozei de CSO[117].

CSI sunt cei mai eficienți, pe termen lung, în scăderea nevoii de utilizare a CSO [64,65,73,74].

Se poate încerca scăderea dozei de CSO prin administrarea de CSI, BADLA, AL și teofiline retard pentru aproximativ 6 săptămâni. Administrarea combinației va înceta dacă simptomatologia și funcția pulmonară nu sunt ameliorate și doza de CSO nu poate fi scăzută.

R61
- ✓ **Administrarea anti-IgE se va face doar în centre specializate de astm sever, în condițiile unui protocol strict de selecție a pacienților.**

⊕⊕⊕ Administrarea de anti-IgE (omalizumab) se însoțește de o scădere a numărului de exacerbări la o categorie limitată de pacienți cu astm alergic sever necontrolați de CSI și CSO [118]. Costul foarte mare al acestui medicament limitează folosirea lui.

Atitudinea în cazul astmului controlat

Nu se cunoaște cu exactitate care sunt momentul optim, secvența și magnitudinea reducerii tratamentului in astm, acest lucru fiind diferit de la un pacient la altul în funcție de combinația de medicamente de control utilizată și de dozele necesare pentru a menține controlul. În cazul pierderii controlului sau de apariție a unei exacerbări tratamentul de control trebuie reconsiderat

R62

Coborârea unei trepte atunci când se obține controlul astmului timp de 3 luni consecutiv se poate face în felul următor [2,4]
- ✓ **La cei cu CSI în doze medii-mari în monoterapie sau asociere se ve reduce doza de CSI cu 25-50% la 3 luni**
- ✓ **La cei cu asociere de CSI în doză mică cu un alt medicament de control se va opri acest medicament**
- ✓ **Medicația de control în treapta terapeutică 2 poate fi oprită după un an de control al bolii.**

La cei cu CSI în doze mari sau medii, se incepe cu reducerea dozei de CSI la 3 luni. Pacienții trebuie menținuți la cea mai mică doză posibilă de CSI. Reducerea dozei de CSI trebuie făcută treptat și cu cea mai mare grijă, dat fiind că starea pacienților se poate înrăutăți în mod foarte diferit.

În cazul asocierii CSI cu un al doilea medicament, se preferă scăderea dozei de CSI până la o doză mică, și apoi se oprește medicamentul asociat.

Dacă pacientul se află în tratament cu combinația CSI și BADLA, controlul bolii timp de peste 3 luni la doze mici de CSI (200 mcg BUD sau echivalent), permite oprirea BADLA.

5.1.7. EDUCAȚIA ASTMATICULUI. PREVENȚIA ASTMULUI

Mulți pacienți cu astm și rudele lor consideră că există numeroși factori declanșatori ai astmului din mediu înconjurător, alimentație sau alte surse, și că evitarea acestor factori ameliorează astmul și reduce sau chiar suprimă nevoia de medicamente antiastmatice. În același timp dovezile asupra eficienței măsurilor de management non-farmacologic sunt relativ puține, fiind necesare studii bine controlate asupra diferitelor intervenții. Cu toate acestea abordarea problemei factorilor declanșatori cu pacientul și familia sa este importantă nu numai pentru recomandarea măsurilor dovedite eficiente, cât și pentru obținerea unei aderențe cât mai bune la tratamentul farmacologic.

Prevenția primară a astmului - constă din intervenții aplicate **înainte** de apariția astmului pentru reducerea incidenței bolii.

Prevenția secundară a astmului – controlul simptomelor și prevenirea exacerbărilor astmului constă din intervenții aplicate **după** apariția astmului, pentru ameliorarea controlului bolii.

Studii clinice au demonstrat că se poate obține controlul bolii prin intervenții la diferite niveluri.[1] În acest scop, ***identificarea și reducerea expunerii la factorii de risc*** reprezintă măsuri care trebuie luate cu orice ocazie.

7.1. Prevenirea apariției astmului

În scopul prevenirii apariției astmului, aceste măsuri se adreseaza nu doar pacienților cu atopie ci și populatiei generale.

R63

↑↑ **Medicul trebuie să informeze femeile gravide și părinții copiilor mici asupra efectelor multiple ale fumatului asupra copiilor, printre care riscul crescut de wheezing recurent în prima copilărie și astm persistent la vârsta școlară (și implicit ulterior la adult).**

↑↑ **Medicul trebuie să ofere sfatul minimal pentru oprirea fumatului tuturor femeilor gravide și părinților de copii mici care fumează.**

⊕⊕⊕ Fumatul matern în timpul sarcinii se asociază cu un risc crescut de wheezing în primii ani de viață 40-43 și de astm la vârsta școlară [40,41,44]. În același timp fumatul parental în primii ani de viață se asociază cu un risc crescut de astm la vârsta școlară [41,45] și cu o evoluție mai severă a astmului la acești copii [41].

R64

↑ **Medicul trebuie să încurajeze alaptarea la sân în primele luni de viață ca măsură protectivă în apariția wheezingului și astmului la copil.**

⊕⊕ **Alăptarea la sân** exclusivă în primele luni e asociată cu o rată scazută de apariție a wheezingului și astmului în copilărie [1,2]. Efectul este mai evident în familiile cu istoric de atopie[2,46] Acest efect nu a fost observat însă în alte studii [47].

R65

↓↓ **Nu este recomandată evitarea alergenelor alimentare în perioada sarcinii și alăptării ca strategie de prevenție a astmului.**

⊕⊕⊕⊕ Evitarea alergenelor alimentare în timpul sarcinii și alăptării nu previne apariția astmului la copil dar ar putea afecta nutriția maternă și chiar fetală [48].

R66

↑ **Imunizările din copilărie trebuie efectuate conform Programului Național de Imunizare indiferent de riscul de astm al copilului.**

⊕⊕ Imunizările din prima copilărie (bacil Calmette-Guerin, pertussis, polio, etc) nu cresc riscul de alergie sau astm; ele însă pot avea un efect protectiv mic împotriva astmului [49-51].

⊕⊕ Imunoterapia cu extracte alergenice la indivizi cu sensibilizare la un singur alergen previne apariția unei noi sensibilizări iar imunoterapia cu alergene polenice la copii cu rinită alergică se însoțește de o incidență mai mică a astmului pe durata a 5 ani[2]. Sunt însă necesare studii suplimentare pentru a putea formula recomandări asupra rolului imunoterapiei cu extracte alergenice în profilaxia primară a astmului.

Pentru următoarele măsuri de prevenire sunt **insuficiente dovezile** care să le recomande:

- **expunerii la alergene la sugari și copii mici** - există o corelație puternică între sensibilizarea la aeroalergene și dezvoltarea ulterioară a astmului; deși este o asociere puternică între expunerea și sensibilizarea la alergene în copilarie, nu s-a dovedit o asociere între expunerea la alergene și dezvoltarea astmului. Evitarea expunerii la alergene în perioada postnatală a fost urmată de o scădere a incidenței dermatitei atopice, dar nu a fost dovedit vreun beneficiu în relația cu apariția astmului. În concluzie, nu se justifică recomandările privind evitarea expunerii pre/postnatale la alergene2.
- *ipoteza igienei* este de asemenea controversată[2,3]. Nu se justifică evitarea expunerii populației generale la alergene pentru că aceasta nu s-a însoțit de sensibilizare.
- **folosirea formulelor de lapte praf modificate** - studiile interventionale care au comparat beneficiile utilizării formulelor de lapte praf modificate în raport cu formulele convenționale de lapte praf, nu au demonstrat beneficii semnificative pe termen lung în relație cu apariția astmului[2].
- **administrarea de antagoniști H_1 sau imunoterapie alergen specifică** la pacienții cu atopie în scopul prevenirii apariției astmului nu este dovedită că având beneficii, dar este importantă identificarea atopiei și tratarea corectă și promptă a acesteia[3].

7.2. Prevenirea exacerbărilor astmului

Simptomele și exacerbările astmatice sunt declanșate de prezența unor factori denumiți factori declanșatori, cum ar fi virusurile, alergenele, poluanții, unele medicamente, etc.

Reducerea expunerii la acești factori declanșatori ar putea diminua numărul exacerbărilor[3], scad reactivitatea bronșică și deteriorarea funcției

pulmonare, duc la ameliorarea simptomelor[2] și scad necesarul de medicamente la pacienții cu astm[3].

Administrarea corectă a medicației de control scade sensibilitea la factorii de risc în cazul pacienților cu astm controlat[169].

Intervențiile menite pentru reducerea expunerii pot fi insuficient dovedite ca eficiente și uneori foarte împovărătoare pentru pacient și familia lui cu atât mai mult cu cât mulți astmatici reacționează la mai mulți factori declanșatori. Din acest motiv sunt necesare:

- o identificare cât mai precisă a legăturii dintre factorul declanșator și apariția simptomelor/exacerbărilor astmatice înainte de recomandarea metodelor de reducere a expunerii
- tratament farmacologic sistematic pentru obținerea și menținerea controlului astmului, care reduce implicit sensibilitatea pacienților la expunerea la acești factori.

A. Alergene de interior

Există o mare varietate a acestora. Cele mai eficiente măsuri în scăderea nivelului alergenelor în habitatul pacienților sunt nestabilite, dar s-a dovedit că sunt necesare măsuri combinate pentru realizarea acestui obiectiv.

Acarienii din praful de casă

Acarienii – sunt dificil de redus și aproape imposibil de eradicat[3]. Este greu de diagnosticat corect sensibilizarea la alergenul respectiv pentru a putea recomanda cele mai potrivite măsuri preventive.

R67

✓ **Pacienții cu sensibilizare relevantă clinic la acarienii din praful de casă și care doresc să încerce metode de reducere a expunerii la alergen, pot lua în considerare următoarele:**

- **Utilizarea huselor impermeabile la acarieni pentru saltele, perne, pilotă**
- **Spălarea lenjeriei de pat săptămânal la 55-60°C**
- **Reducerea umidității mediului interior sub 60% (ideal 30-50%)**
- **Îndepărtarea covoarelor**
- **Îndepărtarea obiectelor ce acumulează praful**
- **Îndepărtarea jucăriilor de pluș**
- **Folosirea aspiratoarelor cu filtre HEPA și saci de praf cu filtru dublu**

⊕ Mutarea într-un mediu hipoalergenic la altitudine se însoțește în studii necontrolate de ameliorarea Astmului [52].

⊕⊕ Folosirea huselor impermeabile ar putea să se însoțească de reducerea tratamentului antiastmatic necesar și de ameliorarea funcției pulmonare [53,54].
⊕⊕⊕⊕ Metodele fizice și chimice folosite pentru reducerea expunerii la acarienii din praful de casă sunt eficiente în reducerea concentrației alergenice dar nu se însoțesc de ameliorarea astmului într-o metaanaliză recentă [55]; o explicație ar putea fi reducerea insuficientă a concentrației alergenice dar și heterogenitatea studiilor analizate.

În concluzie pe baza dovezilor existente nu este evidentă eficiența metodelor de reducere a acarienilor fiind necesare studii mai mari și care combină mai multe metode aplicate concomitent; cu toate acestea mulți pacienți astmatici și familiile lor sunt foarte dornici să încerce aceste metode.

Alte alergene

Fungii

R68
- ✓ **Pacienții cu sensibilizare relevantă clinic la fungi și care doresc să încerce metode de reducere a expunerii la alergen, pot lua în considerare următoarele:**
  - **îndepărtarea sau curățarea obiectelor acoperite de mucegai**
  - **curățarea pereților**
  - **reducerea umidității sub 50%**

Expunerea la ***fungi*** a fost asociată cu apariția exacerbărilor astmatice, spitalizări pentru astm și deces prin astm [56], dar nu s-au efectuat studii controlate privind eficiența reducerii expunerii la fungi în ameliorarea controlului astmului.

Igrasia – trebuie redusă umiditatea din locuință, iar suprafețele umede trebuiesc curățate frecvent.[169]

Alergenele perilor de animale

R69
- ✓ **Pacienții cu sensibilizare relevantă clinic la peri de animale și care doresc să încerce metode de reducere a expunerii la alergen, pot lua în considerare următoarele:**
  - **îndepărtarea animalului din casă sau cel puțin din dormitor**
  - **după îndepărtarea animalului din casă folosirea aspiratoarelor cu filtre HEPA și saci de praf cu filtru dublu**

Perii animalelor sunt inductori puternici ai simptomelor și exacerbărilor astmatice.

Este dificil de realizat îndepartarea lor, dar este încurajată îndepartarea animalelor din casă, măcar din dormitor, chiar dacă scăderea nivelului alergenelor are loc treptat, în timp, iar eficacitatea clinică este nedovedită [2,3,169]. Efectul îndepărtării animalului din casă este incert, probabil și din cauză că aceste alergene sunt ubicuitare si pot fi evidentiate inclusiv în medii fără animale (ex.școli, transport public). Se recomandă îmbăierea frecventă a animalelor de companie[169].

Gândacii

Sunt recomandate metode chimice și fizice de îndepărtare a acestora din gospodărie: substanțe chimice administrate sub diferite forme, restricționarea căilor de acces și a accesului la alimente. Se recomandă igienizarea completă și frecventă a locuinței. Pot fi folosite pesticide, cu condiția că pacientul să nu fie acasă.[169]

B. Alergene de exterior

Sunt reprezentați în special de **polen** și **mucegaiuri**. Reducerea expunerii la **aeroalergenele din mediul exterior** (polenuri, fungi) este și mai dificil de realizat.

R70

✓ **Pacienții cu sensibilizare relevantă clinic la aeroalergene de exterior și care doresc să încerce metode de reducere a expunerii la alergen, pot lua în considerare următoarele:**

- **menținerea ușilor și ferestrelor închise în zilele cu concentrație mare a aeroalergenelor implicate**
- **folosirea aerului condiționat**

Excluderea contactului este greu de realizat, dar se recomandă evitarea expunerii la acest tip de alergeni prin diferite metode aplicate în perioadele cu risc: închiderea ferestrelor și ușilor, evitarea ieșirii din casă, folosirea aerului condiționat, respectarea măsurilor de igienă după expunere.[3,169]

Evitarea altor factori declanșatori

C. Poluanții de interior

Aceștia pot provoca declanșarea crizelor de astm precum și agravarea acestora[2].

Fumatul pasiv și activ

Fumatul activ sau pasiv se însoțește de alterarea calității vieții, a funcției pulmonare, creșterea nevoii de medicație de salvare și de scăderea efectului corticosteroizilor inhalatori mai ales la copii dar și la adolescenți și adulți [57,58].

R71

↑↑ Părinții și viitorii parinți care fumează vor fi informați despre multiplele efecte adverse ale fumatului asupra copiilor lor, inclusiv în ceea ce privește creșterea frecvenței și severității crizelor de astm și a necesarului de medicamente [2]

↑↑ Medicul trebuie să ofere sfatul minimal pentru oprirea fumatului tuturor pacienților astmatici care fumează.

⊕⊕ Oprirea fumatului la adulți ameliorează calitatea vieții și simptomele astmatice și scade nevoia de medicație antiastmatică [59]; efectele opririi expunerii indirecte la fum de țigară au fost observate mai ales la copii, dar probabil sunt valabile și la adulți și adolescenți.

Există o relație directă între statusul de fumător al parinților și afectarea căilor respiratorii inferioare la copiii cu vârstă de până la 3 ani. Copiii cu mame fumătoare sunt de 4 ori mai expuși la a face wheezing în primul an de viață[2]. Începerea fumatului în adolescență crește riscul apariției astmului persistent[2]. Expunerea la fumatul pasiv întârzie revenirea după o criză de astm[2].

Sunt studii care arată că renunțarea la fumat a parinților e urmată de reducerea simptomelor astmului la copii[2].

Recomandările legate de renunțarea la fumat trebuie făcute cu orice ocazie[2,3,169], atât pacienților cât și aparținătorilor[2,169].

Alți poluanți de interior posibili ar fi: oxidul nitric, monoxidul de carbon, dioxidul de carbon, dioxidul de sulf, formaldehida, etc.

În vederea evitării declanșării exacerbărilor de astm, se recomandă aerisirea riguroasă a încăperilor și verificarea surselor (sobe, cuptoare, etc) [3].

D. Poluanții de exterior

Episoadele de poluare aeriană intensă se asociază cu „epidemii" de exacerbări astmatice[3], mai puțin evident la pacienții cu astm bine controlat cu medicație antiastmatică.

R72
- ✓ **La pacienții cu astm dificil de controlat se recomandă evitarea efectuării de eforturi fizice în perioadele de poluare intensă, pe vreme foarte rece și uscată[3].**

E. Alergene profesionale (vezi Anexa 1 cu tipuri de alergene)

R73
- ✓ **Se recomandă informarea pcienților pentru evitarea sau cel puțin reducerea expunerii la alergenele ocupaționale[169]**

Identificarea alergenelor ocupaționale și evitarea expunerii la aceștia a persoanelor cu astm reprezintă măsuri importante în managementul astmului ocupațional.[3]

Astmul poate fi cauzat de expunerea la alergene din mediul profesional. Sunt peste 300 de alergene cunoscute a fi implicate în astmul ocupațional[3]: substanțe cu molecule mici și reactivitate mare, iritanți, substanțe imunogenice precum sărurile de platină, compuși biologici complecși din plante și animale, care stimulează producția de IgE.

Se consideră că 1 din 10 cazuri de astm la adulții de vârstă activă este de cauză profesională[3]. Pentru multe categorii profesionale s-a stabilit nivelul peste care apare sensibilizarea. Vezi Anexa 1 și Tabelul

Expunerea la concentrații mari de iritanti inhalatori pot induce astm chiar la persoane non atopice.

Atopia și fumatul cresc riscul de apariție al astmului profesional.

Singura metodă de a preveni apariția astmului profesional este reducerea concentrației de alergene sau eliminarea acestora din mediul de lucru. Screeningul pentru atopie la profesiile cu risc nu are valoare științifică[3].

F. Alimente și aditivi alimentari

R74
✓ **Se recomandă informarea pacienților pentru evitarea alimentelor numai după ce a fost demonstrată alergia la acestea[3].**

Excluderea alimentelor alergenice reduce amploarea crizelor de astm.[3,4]

Sulfiții au fost implicați în producerea exacerbărilor astmatice severe; recomandarea evitării lor trebuie să fie bine fundamentată, similar cu ale substanțe din alimente pentru care riscul de exacerbare este minim [3].

G. Medicamente

R75
✓ **Se recomandă interzicerea administrării de aspirina sau alte AINS la pacienții care prezintă intoleranță la aceste medicamente. Supravegherea atentă medicală se recomandată și în cazul tratamentului cu β–blocanți, inclusiv cei cu administrare intraoculară[3].**

Alte intervenții

A. Imunizări - Vaccinarea antigripală. Vaccinarea antipneumococică

R76
↑↑ **Vaccinarea antigripală și antipneumococică la adulții și adolescenții cu astm trebuie recomandată la fel ca la cei fără astm[3].**

⊕⊕⊕⊕ Vaccinarea antigripală cu virus inactivat nu induce agravarea astmului la adolescenți și adulți inclusiv la cei cu astm dificil de tratat [60]. Efectul favorabil de prevenire a exacerbărilor astmatice induse de gripă este incert [61]. Răspunsul imun la imunizarea cu vaccin antigripal ar putea fi diminuat la cei care iau doze mari de corticosteroizi inhalatori [62].

Nu există dovezi pentru un efect favorabil al vaccinării antipneumococice la astmatici.

B. Scăderea ponderală la obezii cu astm

R77
↑↑ Scăderea ponderală este recomandată la toți pacienții obezi cu astm pentru ameliorarea controlului astmului ca și pentru efectele sanogene generale.

⊕⊕⊕ Scăderea ponderală la pacienții obezi cu astm se însoțește de ameliorarea controlului astmului[63].

R78
✓ Se recomandă practicarea exercițiilor fizice în afara condițiilor extreme. În cazul astmului la efort pacienții vor fi sfatuiți să nu renunțe la efortul fizic, ci să își administreze un β2 agonist cu acțiune rapidă înainte de efectuarea efortului[169].

Pacienții corect tratați pot face chiar sport de performanță.

c. Stresul

Manifestarile emoționale extreme (râs, plâns, tristețe, atacul de panică), pot declanșa o criză de astm prin hiperventilația și hipercapneea pe care o produc[3].

d. Comorbidități

Rinita, sinuzita și polipoza nazală se asociază frecvent cu astmul.

Tratamentul rinosinuzitei asociate poate ameliora astmul (vezi asocierea rinită-astm).

R79
↓↓ Nu este indicat tratamentul de rutină al refluxului gastroesofagian la pacienții astmatici care asociază această afecțiune pentru ameliorarea controlului astmului.

⊕⊕⊕⊕ Tratamentul refluxului gastroesofagian nu ameliorează simptomele astmatice sau funcția pulmonară la pacienți ce asociază cele două afecțiuni [64]. Nu există studii la pacienții cu astm dificil de tratat.

e. Metodele de medicină alternativă și complementară

R80
↓↓ Aparatele de ionizare a aerului nu sunt indicate în tratamentul astmului.

Aceste aparate scad nivelul de aero-alergene în spațiile în care sunt folosite, dar utilizarea lor nu poate fi încurajată deoarece nu s-au identificat beneficii evidente[2].

Acupunctura, fitoterapia și ***homeopatia*** nu sunt susținute de studii clinice solide[2].

f. Imunoterapia specifică cu vaccinuri alergenice (ITS-VA)

R81

- ↑ **ITS subcutanată trebuie luată în considerație la pacienții cu astm cu sensibilizare clinic relevantă la un aeroalergen demonstrată prin teste cutanate pozitive și una dintre următoarele condiții:**
- ✓ **răspuns nesatisfăcător la farmacoterapie, profilaxia expunerii la aeroalergene sau ambele**
- ✓ **dorința pacientului de a reduce sau evita farmacoterapia pe termen lung**
- ✓ **coexistența cu rinita alergică**
- ↓↓ **ITS subcutanată nu este indicată la pacienții cu astm sever sau necontrolat**
- ✓ **ITS cu VA trebuie efectuată numai de către medicul specialist alergolog cu pregătire specific și în condițiile existenței suportului terapeutic potențial necesar pentru reacții sistemice severe.**

⊕⊕⊕⊕ O meta-analiză ce a cuprins 75 studii clinice asupra imunoterapiei specifice prin injecție subcutanată a arătat reducerea nivelului de simptome, a medicației antiastmatice și a hiperreactivității bronșice dupa ITS [66]. În plus, ITS poate preveni dezvoltarea de noi sensibilizări la astmaticii monosensibili [67].

⊕ O analiză retrospectivă pe 20 ani [68,69] a indicat o rată foarte mică a reacțiilor sistemice (1,08% dintre pacienți și 0,01% din totalul injecțiilor), majoritatea fiind ușoare-moderate și rapid responsive la tratament.

Astfel în conditiile respectării criteriilor de selecție a pacienților și a alegerii corecte a preparatului vaccinal standardizat, riscul apariției reacțiilor sistemice este mic.

Cu toate acestea pot apare reacții severe, potențial fatale. Factorii de risc pentru reacții sistemice severe includ: astmul simptomatic sau exacerbarea astmatică, reacțiile sistemice anterioare, reacții locale >25mm, premedicația cu agenți beta-blocanți, erori de dozare, administrarea vaccinului alergenic în condițiile expunerii naturale la o cantitate mare alergenică (ex. vârful sezonului polenic), status înalt de hipersensibilizare.

Selecția vaccinului alergenic trebuie să se bazeze pe istoricul detaliat al simptomelor relevante, cunoașterea aerobiologiei locale/regionale a alergenelor suspectați și corelația cu rezultatele testelor *in vivo* de determinare a IgE specific.

R82
✓ **ITS cu VA trebuie efectuată de către medicul specialist alergolog numai cu vaccinuri monoalergenice standardizate, după confirmarea sensibilizării relevante clinic prin teste cutanate alergologice.**

Nu există suficiente dovezi pentru inițierea ITS pe baza rezultatelor IgE specifice din testele *in vitro.* Vor fi folosite numai extracte alergenice standardizate ce conțin numai alergene clinic relevante.

EAACI (Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică) nu recomandă folosirea preparatelor alergenice mixte; eficiența este mai mare în cazul folosirii unui singur preparat alergenic, la pacienții cu monosensibilizare.

R83
↑ **ITS sublinguală poate fi luată în considerare la pacienții care au indicație de ITS subcutanată (vezi mai sus) ca o alternativă mai sigură și mai comodă.**

Vaccinurile alergenice **sublinguale** (VA-sl) sunt larg utilizate în Europa și sunt disponibile și în România, fiind preferate în unele țări în special din considerente de siguranță și complianță a pacienților (în special a copiilor) la administrarea mult mai facilă.

⊕⊕⊕⊕ O metaanaliză recentă[70] ce a inclus 25 studii cu 1706 astmatici a demonstrat eficiența VA-sl în reducerea simptomelor de astm, a medicației

concomitente și ameliorarea funcției pulmonare. Nu s-au semnalat reacții sistemice ci doar efecte locale, minime. Magnitudinea efectului nu a fost însă foarte mare.

VA pentru imunoterapia orală sau intranazală nu sunt încă disponibile în România iar efectele lor sunt incomplet demonstrate, fiind necesare studii suplimentare.

5.1.8. CRITERII DE TRIMITERE LA PNEUMOLOG – vezi recomandarea R24

Colaborarea medicului de familie cu medicul pneumolog este deosebit de importantă pentru managementul corect al pacienților cu astm. Mediul de familie beneficiază de expertiza de specialitate a pneumologului, iar pneumologul de cunoașterea aprofundată a situației pacientului, contextul în care acesta trăiește, totalitatea și complexitatea afecțiunilor acestuia.

5.1.9. EXACERBAREA ASTMATICĂ – Cum o recunoaștem?

Exacerbarea astmatică (sinonime: atac de astm, astmul acut) este un episod de intensificare a simptomelor astmatice (dispnee, tuse, wheezing și senzația de constricție toracică) dincolo de nivelul obișnuit cronic de variabilitate a astmului, asociată cu o scădere a debitului aerian expirator ce poate fi cuantificată prin măsurarea funcției pulmonare (VEMS sau PEF).

Exacerbarea astmatică:

- poate fi prima manifestare a bolii astmatice
- se instalează de cele mai multe ori progresiv, pe parcursul a mai multor zile; la o minoritate din pacienți se instalează rapid în câteva ore
- intensificarea simptomelor și creșterea consumului de medicație simptomatică apar de obicei înaintea alterării funcției pulmonare (scăderea PEF)
- alterarea funcției pulmonare (scăderea PEF) este un indicator mai precis al severității exacerbării decât intensitatea simptomelor[77]

R84

✓ **Medicul trebuie să ia în considerare diagnosticul de exacerbare astmatică la orice pacient cunoscut cu astm sau nu și care prezintă o apariție/agravare a simptomelor astmatice dincolo de nivelul obișnuit al simptomelor astmatice cronice.**

Exacerbarea astmatică induce un risc suplimentar pentru sănătate și impune o schimbare de urgență a tratamentului administrat.

Trebuie făcută diferența între astmul slab controlat și apariția unei exacerbări. De obicei, simptomele sugerând un control slab al astmului apar înainte de diminuarea cu 30% a PEF (față de cea mai bună valoare personală) și pacienții fie se prezintă la medic fie își adaptează singuri tratamentul.

Automonitorizarea PEF ar putea aduce cel mai mare beneficiu pentru cei care nu sesizează în timp util agravarea simptomatologiei. Totuși, uneori, agravarea simptomelor poate fi un indicator mai sensibil al debutului exacerbării, decât diminuarea PEF.

R85

✓ **Pentru managementul pe termen lung al bolii (prevenirea exacerbărilor) se recomandă medicului să identifice cauzele exacerbărilor.**

Cele mai frecvente cauze ale exacerbărilor astmului sunt infecțiile virale respiratorii.

Alte cauze frecvente

- infecții respiratorii cu Mycoplasma sau Chlamydia
- expunere acută la pneumalergene sau agenți iritanți (dioxid de sulf, poluanți atmosferici),
- administrare de: AINS, â-blocante neselective, sedative;
- necomplianța la schema de tratament;
- stresul emoțional.

Prevenirea deceselor prin astm

Prevenirea deceselor prin astm constituie unul din obiectivele esențiale ale managementului exacerbărilor astmatice. Decesele prin astm ar putea fi prevenite prin:

- identificarea pacienților la risc de deces prin astm
- tratamentul prompt și corect al ExA severe și amenințătoare de viață (vezi mai jos)

R86

↑↑ **Medicul trebuie să știe că pacienții cu astm sever, cu management medical inadecvat și caracteristici comportamentale sau psihosociale adverse sunt la risc de deces prin astm.**

R87

↑↑ **Se recomandă identificarea și monitorizarea activă a pacienților cu astm sever și factori psihosociali predispozanți, prezenți, întrucât sunt la risc de deces prin astm[2]. Monitorizarea lor se face în colaborare cu și sub supravegherea medicului pneumolog.**

✓ **Pacienții cu antecedente de astm aproape fatal, cu astm „fragil" și cu astm sever refractar trebuie urmăriți indefinit de un medic specialist în astm.**

✓ **Pacienții cu antecedente de exacerbare astmatică severă ce a necesitat internare în spital trebuie urmăriți timp de un an de un specialist în astm.**

⊕⊕⊕ Caracteristicile pacienților la risc de astm fatal sau potențial fatal au fost identificate prin anchete confidențiale[78-80] asupra deceselor prin astm și prin studii observaționale sau caz-control[2,3]:

Tabel 7 Pacientul la risc pentru deces prin astm:

- ***astm sever*** (una sau mai multe):
  - o antecedente de astm aproape fatal (ventilație mecanică sau acidoză respiratorie) spitalizare
  - o pentru ExA severă în ultimul an
  - o vizite repetate la UPU pentru ExA în ultimul an
  - o tratament cronic cu sau sevraj recent de corticosteroid oral
  - o consum mare de β2-agonist cu acțiune rapidă (> 2 flacoane salbutamol inhalator pe lună)
  - o astm „fragil" („brittle" asthma)
- ***management medical deficitar*** (una sau mai multe):
  - o tratament inadecvat cu corticosteroid (inhalator sau oral)
  - o consum excesiv de β2-agonist
  - o absența monitorizării obiective a bolii astmatice (prin măsurarea funcției pulmonare)
  - o absența planurilor scrise de management
- ***caracteristici comportamentale sau psihosociale adverse*** (una sau mai multe):
  - o non-complianță la tratament sau monitorizare
  - o neprezentare la control medical
  - o externare din spital la cerere
  - o psihoză, depresie sau altă tulburare psihiatrică, consum major de tranchilizante sau sedative,
  - o abuz de alcool sau droguri
  - o dificultăți de învățare
  - o obezitate
  - o șomaj, venituri reduse, izolare socială, stres sever domestic, marital sau legal

5.1.10. EVALUAREA SEVERITĂȚII EXACERBĂRII – EVALUAREA NECESITĂȚII SPITALIZĂRII

Evaluarea severității ExA este necesară pentru alegerea măsurilor terapeutice necesare precum și a locului de îngrijire.

10.1. Evaluarea severității exacerbării

R88

✓ **Se recomandă evaluarea promptă a severității oricărui episod de exacerbare (după simptome, semne clinice și funcția respiratorie – PEF/VEMS, pulsoximetrie) și instituirea cât mai precoce a tratamentului (chiar pe parcursul evaluării).**
În funcție de răspunsul la tratamentul instituit se va stabili cea mai bună conduită de urmat (tratament la domiciliu sau decizia de trimitere cu ambulanță/spitalizare)

Exacerbările severe sunt potențial amenințătoare de viață, iar tratamentul lor trebuie strict supravegheat. Monitorizarea răspunsului la terapie, prin determinări repetate ale PEF, este foarte importantă. (Vezi pct 11 - Managementul exacerbărilor astmatice la adulți în cabinetul MF).

Evaluarea severității unei exacerbări include examenul clinic, masurători ale funcției pulmonare PEF/VEMS, efectuarea pulsoximetriei sau a altor teste.
Valoarea istoricului detaliat al bolii ține mai mult de managementul pe termen lung al bolii.

ExA non-severă	ExA severă	ExA amenințătoare de viață
PEF > 50% maxim / prezis Vorbire normală FR < 25 respirații / min AV < 110 / min	PEF 33-50% maxim / prezis Nu poate termina propoziții FR ≥ 25 respirații / min AV ≥ 110 / min	PEF < 33% maxim / prezis SaO2 < 92% Silențium respirator, cianoză sau efort respirator slab Bradicardie, aritmie sau hipotensiune arterială Epuizare sau comă

Parametri clinici și paraclinici

R89

↑↑ **Evaluarea clinică (simptome, examen fizic) și măsurarea funcției pulmonare trebuie effectuate la toți pacienții cu ExA.**

⊕⊕ Intensitatea simptomelor precum și anomalii la examenul fizic respirator sau cardiovascular pot identifica pacienții cu ExA severă: dispnee severă care împiedică terminarea unei propoziții într-o singură respirație, polipnee, tahicardie sau bradicardie, hipotensiune, cianoză, silentium respirator la auscultația toracelui. Absența acestor caracteristici nu exclude însă o exacerbare severă [2,3].
⊕⊕⊕ Pulsul paradoxal este un indicator imprecis al severității ExA [121].

R90
- ↑↑ **VEMS sau PEF trebuie determinate la orice pacient cu ExA. Medicul care nu dispune de posibilitatea determinării funcției pulmonare va trimite pacienții la UPU sau la medicul specialist la cel mai mic semn de exacerbare severă.**
- ✓ **În absența posibilității de măsurare a funcției pulmonare (peak-flowmetru sau spirometru) se va lua în considerare trimiterea pacientului cu ExA.**

⊕⊕⊕ Măsurarea funcției pulmonare în ExA permite o evaluare mai precisă a severității exacerbării și influențează semnificativ managementul acestor pacienți [122;123]. Spirometria (cu determinarea VEMS) este mai precisă, dar determinarea PEF este mai rapidă, mai simplă și mai ieftină și din aceste motive mai frecvent disponibilă în urgență.

Exprimarea PEF ca procent din valoarea anterioară maximă a pacientului este cea mai utilă clinic. În lipsa unei informații cu privire la valori determinate anterior se vor folosi valorile prezise [15].

R91
- ↑ **Măsurarea SaO_2 cu ajutorul unui pulsoximetru este recomandabilă la toți pacienții cu ExA, mai ales la cei ce prezintă semne de ExA severă.**
- ↑↑ **Gazometria arterială trebuie efectuată la pacienții ce prezintă astm amenințător de viață.**
- ↑ **Radiografia toracică se va efectua la unii pacienți.**

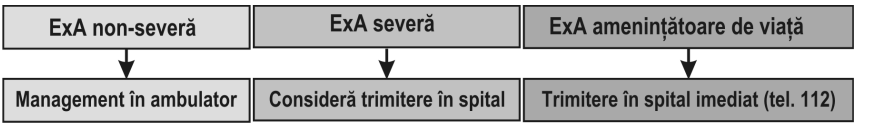
⊕⊕ Măsurarea **saturației periferice în oxigen** (SaO_2) cu ajutorul unui pul-

soximetru este utilă pentru aprecierea severității ExA, ajustarea oxigenoterapiei și pentru indicația de efectuare a gazometriei arteriale[2]

⊕⊕⊕ **Gazometria arterială** este utilă pentru identificarea insuficienței respiratorii la pacienții cu astm amenințător de viață, mai ales la cei cu SaO_2 < 92% [2,124].

⊕ **Radiografia toracică** este utilă în suspiciunea de: pneumomediastin, pneumotorax, sindrom clinic de condensare pulmonară, astm amenințător de viață, răspuns insuficient la tratament, ventilație mecanică, diagnostic incert (și ECG).

10.2. Evaluarea necesității spitalizării



R92

↑↑ Se recomandă trimiterea de urgență la spital (UPU) a pacienților cu[2]:
- ExA severă sau amenințătoare de viață
- ExA non-severă care nu răspunde la tratamentul inițiat în cabinet

↑ Va fi luată în considerare trimiterea la spital în următoarele situații:
- prezentare la medic după-amiaza sau seara
- simptome nocturne recente
- antecedente de ExA severe și/sau spitalizări pentru astm
- condiții socio-economice precare, boli psihice – risc de deces prin astm
- când este imposibilă măsurarea PEF

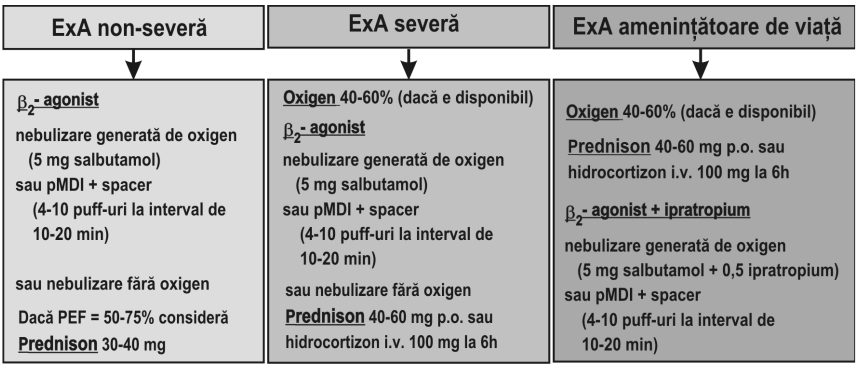
✓ Trimiterea la spital a pacientului cu ExA este rezultatul judecății medicului curant!

Pacienții cu exacerbare ușoară nu necesită spitalizare. Vor fi însă supravegheați pentru a verifica dacă tratamentul controlează simptomele.

Pacienții cu semne de exacerbare severă sau cu exacerbări care nu

răspund la tratamentul în cabinet, precum și cei cu aderență redusă la tratament indiferent de cauză, au un risc sporit de deces prin astm și necesită spitalizare de urgență.

5.1.11. TRATAMENTUL EXACERBĂRII ASTMATICE ÎN CABINETUL DE MEDICINA FAMILIEI


ExA non-severă
ExA severă
ExA amenințătoare de viață
β2- agonist
nebulizare generată de oxigen (5 mg salbutamol)
sau pMDI + spacer (4-10 puff-uri la interval de 10-20 min)
sau nebulizare fără oxigen
Dacă PEF = 50-75% consideră Prednison 30-40 mg
Oxigen 40-60% (dacă e disponibil)
β2- agonist
nebulizare generată de oxigen (5 mg salbutamol)
sau pMDI + spacer (4-10 puff-uri la interval de 10-20 min)
sau nebulizare fără oxigen
Prednison 40-60 mg p.o. sau hidrocortizon i.v. 100 mg la 6h
Oxigen 40-60% (dacă e disponibil)
Prednison 40-60 mg p.o. sau hidrocortizon i.v. 100 mg la 6h
β2- agonist + ipratropium
nebulizare generată de oxigen (5 mg salbutamol + 0,5 ipratropium)
sau pMDI + spacer (4-10 puff-uri la interval de 10-20 min)

R93

✓ În exacerbare, se recomandă medicului să parcurgă următoarele etape de intervenție:

1. să indice administrarea de oxigen și BADSA
2. să evalueze starea pacientului timp de o oră: la 20, 40 și 60 de minute
3. la fiecare evaluare să ia în considerare răspunsul la tratament și persistența răspunsului

Imposibilitatea măsurării PEF, indiferent de cauză, impune trimiterea în UPU.

Tratamentul se face în funcție de severitatea crizei

În cazul crizelor pentru care considerați necesitatea trimiterii într-un serviciu de urgență, terapia de urgență trebuie inițiată până la sosirea ambulanței.

Medicația cuprinde câteva grupe farmacologice caracterizate prin: acțiune strict simptomatică, efect rapid, ușurința (auto) administrării în criză și efecte secundare limitate chiar și la cumularea dozelor.

A. Oxigenoterapia

Exacerbarea astmatică severă se însoțește frecvent de hipoxemie arterială (SaO_2 < 95%).

R94
↑↑ Se recomandă administrarea de oxigen (atunci când e disponibil), până la venirea ambulanței, tuturor pacienților hipoxemici, cu o SaO_2 < 90%[2]. Oxigenul trebuie administrat pe canulă nazală sau mască astfel încât SaO_2 să se mențină la > 92%.

⊕⊕ Administrarea de oxigen 100% poate avea drept consecință creșterea $PaCO_2$ și de aceea se administrează oxigen pe canulă nazală sau la nevoie pe mască în concentrația necesară pentru a menține SaO_2 > 92%[125].

R95
✓ În ExA amenințătoare de viață se recomandă administrarea β2-agoniști prin nebulizare generată de oxigen.
↑↑ Absența oxigenului nu trebuie să amâne sau împiedice administrarea de β2-agoniști pe cale inhalatorie prin nebulizare sau pMDI cu cameră de inhalare (vezi mai jos).

⊕⊕ Administrarea de β2-agonisti pe cale inhalatorie se însoțește de un risc teoretic de agravare temporară a hipoxemiei arteriale, deși acest lucru nu a fost demonstrată la adult [126,127].
⊕ Este posibil însă ca în ExA amenințătoare de viață (care nu au fost cuprinse în studiile descrise mai sus) această asociere să apară. Pentru a preveni acest lucru se administrează β2-agoniști prin nebulizare generată de oxigen, fiind necesar un debit de minim 6 L/min.

B. Bronhodilatator β2-agonist cu actiune rapidă

R96
↑↑ La pacienți cu ExA se administrează cât mai devreme cu putință doze mari de β2-agoniști cu acțiune rapidă pe cale inhalatorie prin pMDI + cameră de inhalare sau prin nebulizare.

⊕⊕ Administrarea de doze mari de β2-agonisti cu acțiune rapidă este eficientă și sigură în reversia bronhospasmului din ExA la majoritatea pacienților [128]. Nu există diferențe semnificative între salbutamol și terbutalină.
⊕⊕⊕⊕ Administrarea pe cale inhalatorie este cel puțin la fel de eficientă și preferabilă față de administrarea pe cale intravenoasă, cu mai puține efecte secundare [129].
⊕⊕⊕⊕ Administrarea prin pMDI cu cameră de inhalare este echivalentă cu administrarea prin nebulizare în ExA non-amenințătoare de viață [130].

R97
↑↑ În cazul unui răspuns inadecvat după doza inițială de β2-agonist cu acțiune rapidă se va repeta administrarea la intervale de 15-30 minute.

⊕ În cazul unui răspuns inadecvat după doza inițială de β2-agonist cu acțiune rapidă, administrarea repetată la intervale de 15-30 de minute aduce beneficii asupra bronhospasmului [2].

În exacerbările non-severe și severe tratate în ambulator se administrează 4-10 puff de salbutamol prin pMDI + spacer sau 5mg prin nebulizare de preferință generată de oxigen, cu repetare la 10-20 minute, în situația în care răspunsul nu este bun (PEF rămâne sub 75% din valoarea prezisă sau personală cea mai bună).

După o oră (până la trei administrări) se va reevalua pacientul:
- răspuns bun (PEF > 75%, stabil clinic) – continuă tratamentul cu salbutamol la nevoie și corticosteroid oral dacă a avut indicație
- răspuns insuficient (PEF < 75%) – se administrează corticosteroid oral dacă nu a fost deja administrat, se repetă administrarea de salbutamol și va fi trimis la UPU sau la pneumolog în aceeași zi.

La **copiii între 5-12 ani *salbutamolul* MDI** se administrează în doză de până la 12 pufuri (100mcg/puf MDI), cu ajutorul unui spacer sau in doza de 5 mg prin nebulizare.

C. Corticosteroizi

R98

↑↑ Corticosteroidul sistemic va fi administrat la toți pacienții cu:
- ExA severă sau amenințătoare de viață
- ExA non-severă care nu răspunde după administrarea repetată de β2-agonist cu acțiune rapidă timp de 1 oră.

↑↑ Corticoterapia sistemică în ExA va fi administrată per os în doză de 40-50 mg prednison sau Echivalent.

↑ În unele cazuri este posibilă administrarea unei doze zilnice de 30-40 mg de prednison sau Echivalent.

↑↑ Administrarea în ExA a corticoterapiei sistemice pe cale injectabilă (intravenoasă sau intramusculară) trebuie rezervată cazurilor internate în terapie intensivă sau cu toleranță digestivă mediocră.

↑↑ Tratamentul cu CSO va fi administrat timp de minim 5 zile și până la rezoluția exacerbării iar oprirea se va face brusc cu excepția pacienților sub tratament cronic cu CSO la care se va reveni treptat la doza inițială.

⊕⊕⊕⊕ Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică în ExA severă are ca efect prevenirea deceselor, a recidivelor și a spitalizărilor ulterioare, precum și reducerea nevoii de β2-agonist; efectul este cu atât mai bun cu cât este administrat mai devreme [132,133].

⊕⊕⊕⊕ Administrarea pe cale orală este la fel de eficientă ca și administrarea pe cale injectabilă la pacienții cu toleranță digestivă bună[132].

⊕⊕⊕⊕ Dozele de 0,5-1 mg prednison / kgcorp sau echivalent în priză unică sunt la fel de eficiente ca și dozele mai mari[134].

⊕⊕⊕ Administrarea CSO pe o durată de 7 zile este echivalentă cu cea de 14 zile[135]; o durată de minim 5 zile și până la rezoluția ExA este considerată suficientă.

⊕⊕⊕⊕ Oprirea CSO se poate face brusc întrucât scăderea progresivă a dozelor nu aduce beneficii suplimentare la pacienții care sunt sub tratament cu CSI[136;137] cu excepția celor care au urmat un tratament cu CSO cu durată de peste 3-4 săptămâni.

D. Alte medicamente

Anticolinergicele

R99
↑↑ Asociază bromura de ipratropium (nebulizare 0,5 mg sau pMDI cu cameră de inhalare 8 puff a 20µg la fiecare 4-6 ore) la β2-agonist la cei cu ExA severă sau amenințătare de viață sau la cei cu răspuns insuficient inițial la β2-agonist.

Anticolinergicele bronhodilatatoare nu sunt recomandate ca medicamente de primă linie în exacerbare, dar pot înlocui BADSA când acestea nu sunt tolerate sau le pot însoți când BADSA singure nu realizează o bronhodilatație satisfăcătoare, după administrarea unei doze suficiente.[2]

⊕⊕⊕⊕ Asocierea la **β2-agonist** a bromurii de **ipratropium** administrată prin nebulizare sau prin pMDI cu cameră de inhalare produce un grad semnificativ mai mare de bronhodilatatie și scade riscul de spitalizare ulterioară[138;139]. Efectul este mai evident la cei cu obstrucție severă (PEF/VEMS < 30%) și este mai puțin evident la cei cu exacerbare non-severă sau după stabilizare.

Aminofilina

R100
↓↓ Aminofilina i.v. nu este indicată în primă intenție la pacienții cu ExA indiferent de severitate întrucât este mai puțin eficientă și mai toxică decât β2-agonist inhalator.
✓ Aminofilina i.v. poate fi luată în considerare la pacienți cu ExA amenințătoare de viață sau aproape fatale cu răspuns inițial insuficient, în servicii specializate și cu monitorizarea teofilinemiei serice.

⊕⊕⊕⊕ Administrarea **aminofilinei i.v.** nu aduce beneficii suplimentare la pacienții cu ExA severe sau nonsevere tratați cu bronhodilatatoare pe cale inhalatorie (β2-agonist + anticolinergic) și corticosteroizi, și în plus se însoțește de un risc crescut de vărsături și de aritmii[140].
⊕ Este posibil ca unii pacienți cu ExA amenințătoare de viață sau aproape

fatală și cu răspuns insuficient la tratamentul inițial să aibe un beneficiu de la administrarea de aminofilină în perfuzie i.v. continuă 0,5-0,7 mg/kgcorp/oră, cu un bolus inițial de 5 mg/kgcorp în 20 minute la cei care nu aveau tratament cronic cu teofilină. Nivelul seric de teofilină trebuie supravegheat periodic la pacienții tratați cu aminofilină i.v.

R101

↑ Administrarea sulfatului de magneziu pe cale intravenoasă (1,2-2 g într-o perfuzie de 20 minute) va fi luată în considerare în servicii specializate la pacienți cu ExA amenințătoare de viață sau aproape fatale, precum și la pacienți cu ExA severe care nu au răspuns la tratamentul inițial.

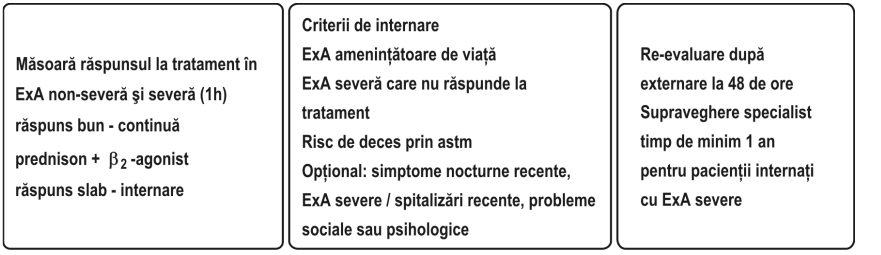
⊕⊕⊕⊕ Administrarea sulfatului de magneziu în doză unică pe cale intravenoasă în ExA severe și amenințătoare de viață este sigură și eficientă (ameliorarea funcției pulmonare, reducerea spitalizării) deși[141] nu există date privind eficiența și siguranța administrării repetate sau în ExA non-severe. Eficiența administrării sulfatului de magneziu pe cale inhalatorie este insuficient studiată[142].

R102

↓↓ Prescripția de rutină a antibioticelor în ExA nu este indicată.

⊕⊕⊕ Eficiența antibioticelor în ExA este controversată, amoxicilina fiind ineficientă[143], în timp ce o macrolidă a arătat unele beneficii asupra simptomelor și funcției pulmonare într-un studiu recent relativ mic[144].

11.1 EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL EXACERBĂRII


Măsoară răspunsul la tratament în ExA non-severă și severă (1h)
răspuns bun - continuă prednison + β_2-agonist
răspuns slab - internare
Criterii de internare
ExA amenințătoare de viață
ExA severă care nu răspunde la tratament
Risc de deces prin astm
Opțional: simptome nocturne recente, ExA severe / spitalizări recente, probleme sociale sau psihologice
Re-evaluare după externare la 48 de ore
Supraveghere specialist timp de minim 1 an pentru pacienții internați cu ExA severe

R103

✓ Se recomandă evaluarea răspunsului la o oră după instituirea tratamentului, utilizând următoarele criterii:

Tabelul 8 Tipuri de răspuns la administrarea medicamentelor

Răspuns optim	Răspuns incomplet	Fără răspuns/ răspuns insuficient
Fără wheezing	Cu wheezing	Fără ameliorarea simptomatologiei
PEF>70%	PEF 50-69%	PEF<50%
Persistența răspunsului optim exclude spitalizarea	Ia în considerare spitalizarea sau, dacă posibil, revizuirea în aceeași zi de către pneumolog	Trimitere la spital
		Continuă β2 agoniști la fiecare 60 de minute
		Ia în considerarea administrarea de CSO Adult: 40-60 mg/zi, în 1-2 prize, 7-10 zile Copil: 1-2 mg/kcorp/zi, în 1-2 prize, 3-5 zile

R103

✓ Se recomandă medicului că după fiecare episod de exacerbare să reevalueze complet pacientul, cu revizuirea terapiei de fond, a planului terapeutic și factorilor declanșatori.

6. ASTMUL ÎN SARCINĂ

Astmul este cea mai frecventă boală cronică asociată sarcinii, fiind prezentă la 3,7-8,4% din femeile gravide în SUA[170]; prevalența bolii în acest grup este însă similară cu cea din populația generală.

R105
✓ **Gravidele astmatice trebuie monitorizate frecvent de un specialist în astm pentru a identifica orice schimbare în evoluția astmului și a ajusta corespunzător medicația antiastmatică.**

Evoluția astmului în timpul sarcinii este controversată. Studii prospective mai vechi au arătat o evoluție staționară la o treime, agravare la o treime și ameliorare la o treime [171,172]. Agravarea astmului în timpul sarcinii este însă mult mai frecventă în astmul sever (peste jumătate) decât în astmul ușor (~10%)[173,174]. Exacerbările se produc cel mai frecvent între 24 și 36 săptămâni de sarcină, fiind determinate mai ales de infecții respiratorii virale și de non-aderența la tratamentul cu corticosteroizi inhalatori[87]. În plus gravidele astmatice fac mult mai frecvent infecții respiratorii și urinare[175].

R106
↑↑ **Gravida trebuie informată asupra riscurilor legate de lipsa de control al astmului înainte de sarcină și mai ales în timpul sarcinii, precum și asupra siguranței medicamentelor antiastmatice în sarcină.**

Severitatea și lipsa de control al astmului ÎNAINTE de sarcină se asociază cu risc de hipertensiune în sarcină[176]. Severitatea astmului și lipsa de control al astmului în timpul sarcinii se asociază cu efecte adverse asupra sarcinii[177-181]: greutate mică la naștere, nașterea prematură, hipertensiunea în sarcină, intervenția cezariană mai frecventă. Exacerbarea astmatică foarte severă (astmul amenințător de viață sau status asthmaticus) determină prin insuficiența respiratorie acută pe care o induce un risc de deces matern și fetal.

Efectele medicației antiastmatice asupra sarcinii au fost evaluate cu concluzia că: „este mai sigur pentru gravidele astmatice să fie tratate cu medicație astmatică decât să prezinte simptome și exacerbări astmatice"[181] (vezi și mai jos).

R107
↑↑ Folosiți corticosteroizii inhalatori, β2-agoniștii inhalatori, teofilina retard pe cale orală la fel că și la paciente astmatice negravide. Aceasta presupune identificarea regimului terapeutic minim (ca asociere și doze) pentru obținerea controlului bolii.

Administrarea β2-agoniștii selectivi cu durată scurtă de acțiune pe cale inhalatorie și a corticosteroizilor inhalatori este sigură. Experiența este mai mare cu salbutamol, fiind de preferat în sarcină. Datele privind siguranța budesonid în sarcină sunt mai numeroase, el fiind singurul corticosteroid inclus în clasa B FDA a medicamentelor folosite în sarcină. Din acest motiv budesonidul este corticosteroidul inhalator recomandat în sarcină. Datele privind β2-agoniștii selectivi cu durată lungă de acțiune pe cale inhalatorie (salmeterol, formoterol) sunt mai puține, dar nu există semnale de îngrijorare la femeile gravide care au luat aceste medicamente. Folosirea teofilinei timp de decenii a confirmat siguranța ei în sarcină, la nivele terapeutice determinate prin măsurarea teofilinemiei care trebuie să fie situată între 5 și 12 mg/L[181].

R108
↑ Administrați antileucotriene în cursul sarcinii doar la pacientele deja sub acest tratament dinainte de sarcină și la care au determinat o ameliorare semnificativă a controlului astmului care nu a putut fi obținut cu alte medicamente antiastmatice.

Datele privind folosirea antileucotrienelor în sarcină sunt limitate[181].

R109
↑ Tratamentul exacerbărilor astmatice din cursul sarcinii se face la fel că și în afara sarcinii, cu singura diferență că oxigenoterapia trebuie rapid instituită astfel încât SaO2 să se mențină la > 95%.

Administrarea corticosteroizilor sistemici pentru astm în sarcină determină o ușoară creștere a riscului de malformații fetale (buză de iepure și palatoschisis), naștere prematură și greutate mică la naștere. Riscul astmului sever necontrolat și al exacerbărilor astmatice severe este însă mai mare (inclusiv deces matern sau fetal) și de aceea raportul risc-beneficiu favorizează folosirea corticosteroizilor sistemici în aceste situații în dozele minime necesare[181].

Anexa 1

FACTORII DE RISC ȘI SIMPTOMATOLOGIA ASTMULUI

1. Factori ce țin de organismul gazdă - predispozanți

Determinismul genetic al astmului este un subiect complex.

O multitudine de gene sunt implicate în *predispoziția pentru astm:*

- producția de IgE alergen specifice (atopia),
- în hiperreactivitatea bronșică – HRB,
- în hipersecreția de mediatori ai inflamației
- determinarea raportului răspunsului imun dintre Th1 și Th2 (în legatură cu teoria igienei).

Au fost identificate și gene determinante ale raspusului diferit la medicamentele antiastmatice[3].

A. Terenul atopic

Atopia este predispoziția genetică de a dezvolta un răspuns de tip IgE specific față de alergene comune din mediul înconjurator și care, la persoanele non-atopice, nu provoacă nici o reacție[182]. Atopia se caracterizează printr-o activare a limfocitelor T, o producție crescută de IgE și activarea eozinofilelor.

Doar unele persoane atopice vor dezvolta boli atopice: dermatita atopică, rinita alergică și astmul[182]. Astfel, 25-30% dintre atopici, copii sau adulți, fac astm. Pe de altă parte aprox. 50 % dintre astmaticii adulți sunt atopici[182]. Dintre copiii cu astm, 90-95% sunt atopici[182].

B. Hiperreactivitatea bronșică (HRB)

Există o determinare genetică (cromozomul 5q) pentru HRB[182] demonstrată și de existența unei componente genetice comune la copiii cu astm și wheezing[4]. HRB asimptomatică la histamină este un factor de risc pentru astm[182] și este asociată cu inflamația căilor respiratorii superioare și remodelarea bronșică, sugerand ipoteza conform căreia inflamația ar putea precede debutul astmului[182].

C. Sexul și vârsta

Sexul masculin este considerat un factor de risc pentru astmul la copii. Inainte de 14 ani prevalența astmului la băieți este de două ori mai mare decât la fete[3], egalizându-se la vârsta adolescenței. La adult, prevalența astmului este mai mare la femei.[182]

D. Obezitatea

Este demonstrat că obezitatea este factor de risc pentru astm. Studiile arată o corelație între indicele de masă corporală și riscul de apariție a astmului.[182] Mediatori precum leptinele pot afecta funcția respiratorie, sporind riscul de apariție a astmului[3].

E. Originea etnică

Condițiile socio-economice, de mediu și stilul de viața sunt primele responsabile de diferențele în prevalența astmului între diferite etnii[182].

2. Factori ce țin de mediul înconjurător – determinanți, declanșatori, favorizanți

A. Factori determinanți

Alergenele sunt și factori determinanți și factori declanșatori. Alergenele pot fi clasificate în alergene de interior (de habitat) și alergene din mediul extern.

Alergeele de interior *(acarieni, praf de casă, mucegaiuri)*

- *Acarienii* sunt paraziți microscopici care se dezvoltă în medii calde și umede. Covoarele, tapițeriile vechi, saltelele sunt adevarate rezervoare de acarieni. Proteina alergizantă se găsește în dejecțiile acarienilor[182]. Acarienii sunt răspunzători de dezvoltarea astmului și provoacă manifestări alergice cutanate (eczema).
- *Animalele de casă* sunt surse de alergene prin secreții, excreții și descuamații. Alergenele de pisică din salivă, urină și secrețiile sebacee sunt cei mai puternici vectori de sensibilizare animală[182].
- *Sporii de mucegai* sunt prezenți în zonele cu igrasie. Se asociază frecvent cu infecții respiratorii și modificări ale funcției pulmonare182. Cele mai cunoscute mucegaiuri cu caracter alergenic sunt: Aspergillus fumigatus, Penicillium ssp., Cladosporium ssp., Candida ssp., Aspergillus fumigatus. Ele reprezintă un factor de risc pentru apariția simptomelor de tip astmatic la copilul sub 3 ani[3].

Alergenele din mediul exterior (polenuri, fungi, medicamente)

- Cei mai frecvenți implicați în patologia astmului sunt *polenul și fungii* (de ex. Alternaria alternata – cel mai cunoscut fung de exterior implicat în patologia astmului). Alergia provocată de polen implică tipurile de plante specifice fiecărei regiuni (mai frecvent graminee și herbacee). Expunerea la polen este mai ales un factor declanșator/de exacerbare pentru astm și pentru dezvoltarea febrei de fân și mai puțin un factor determinant pentru apariția astmului[182].
- *Medicamente* că Aspirina pot să fie factori declanșatori *(trigger)* pentru astm (la 1-2 ore după ce medicamentul este ingerat). AINS cresc riscul apariției crizelor de astm la fel că aspirina. Rolul lor în apariția astmului nu a fost demonstrat[182].
- Astmul poate fi indus și de acetaminophen, tetrazone. La persoanele cu astm, β-blocantele pot determina bronhospasm. Inhibitorii de enzima de conversie determină tuse la 20% dintre pacienți[147], iar cei cu acțiune prelungită pot declanșa reacții alergice severe.

Alergenele profesionale - la locul de muncă

Astmul poate fi cauzat de expunerea la alergene din mediul profesional. Sunt peste 300 de alergene cunoscute a fi implicate în astmul ocupațional[3]: substanțe cu molecule mici și reactivitate mare, iritanți, substanțe imunogenice precum sărurile de platină, compuși biologici complecși din plante și animale, care stimulează producția de IgE.

Astmul ocupațional apare mai ales la adulți întrucât, fiind mediat imunologic necesită o perioadă de latență de luni sau ani din momentul expunerii, până la apariția simptomelor.

Se consideră că 1 din 10 cazuri de astm la adulții de vârstă activă este de cauză profesională[3]. Pentru multe categorii profesionale s-a stabilit nivelul peste care apare sensibilizarea.

Expunerea la concentrații mari de iritanți inhalatori pot induce astm chiar la persoane non atopice. Cauzele care determină apariția astmului numai la anumite persoane, la nivele egale de expunere, nu sunt bine cunoscute.

Atopia și fumatul cresc riscul de apariție al astmului profesional.

Singura metodă de a preveni apariția astmului profesional este reducerea concentrației de alergene sau eliminarea acestora din mediul de lucru. **Screeningul pentru atopie la profesiile cu risc nu are valoare științifică[3].**

FACTORI DE RISC DETERMINANȚI în ASTMUL PROFESIONAL - PROFESII LA RISC	
Profesii	**Alergene**
Brutării	Făină, amilaze
Industria lactată	Acarieni
Fabricile de detergent	Enzimele bacilului Subtillis
Izolatori electrici	Rășină de pin
Fermierii	Praf de soia
Prepararea alimentelor din pește	Solzi, Paraziți
Industia alimentară	Praf de cafea, ceai, scoici, amilaze, proteine din ouă, enzime pancreatice
Lucrători în silozuri	Acarieni, Aspergillus, Iarba
Lucrători din sistemul sanitar	Latex
Preparare laxative	Isphaglua
Ferme avicole	Acarieni, excremente, pene/fulgi
Cercetători, veterinari	Lăcuste, proteine urinare
Tăietori de lemne, tâmplari	Rumeguș
Transport naval	Praf de grâu, mucegai, insecte
Producători de mătase	Larve și gogoși ale viermilor de mătase
Substanțe anorganice	
Cosmeticieni	Persulfat
Electrolizori	Săruri de nichel
Lucrători în rafinării	Săruri de platină, Vanadiu
Substanțe organice	
Vopsitorii de automobile	Etanolamină, disocianați
Muncitorii din spital	Dezinfectanți (sulfatiazol, cloramină, formaldehidă, glutaraldehidă), latex
Fabrici de medicamente	Antibiotice, piperazine, metildopa, salbutamol, cimetidină
Fabrici de cauciuc	Formaldehidă, etilen diamină, anhidride ftalice
Industria de mase plastice	Toluen disocianat, hexametil disocianat, defenilmetil isocianat, ftalicanhidride, trietil tetramină, anhidridă trimetilică, hexametil tetramină, acrilați

B. Factori declanșatori/de exacerbare (triggeri)

În general există o legatură între factorii care determină apariția astmului și factorii de exacerbare a acestei afecțiuni.

Alergenele, alimentele, fumatul și poluanții atmosferici pot fi incriminați în declanșarea crizei de astm.

- *Infecțiile respiratorii* au și ele un rol declanșator în criza de astm.
- *Exercițiul fizic* poate determina apariția simptomelor astmatice datorită bronhspasmului declanșat de efort.
- *Perioada rece și umedă* favorizează crizele de astm.
- *Ceața, vântul* sunt factori de risc în declanșarea crizelor de astm.
- *Creșterea concentrației de SO_2* afectează în special copiii astmatici și bătrânii. În funcție de concentrație, SO_2 poate cauza wheezing, constricție toracică, scurtarea respirației la persoanele care nu au astm.
- *Aditivii alimentari, sulfiții* pot determina apariția wheezingului. Sulfiții folosiți pentru conservare sunt cei mai des întalniți. Dintre conservanți mai frecvent folosiți sunt *benzoatul de sodiu și glutamatul monosodic* care pot determina reacții alergice și implicit astm[147], identice
- Este dovedit că *poluarea atmosferică* este răspunzătoare de declanșarea crizei de astm, dar nu există dovezi că este un factor de risc pentru apariția astmului.

C. Factori favorizanți

Infecțiile respiratorii

În timpul copilăriei multe infecții virale respiratorii determină apariția unei simptomatologii de tip astmatic. Infecțiile cu virusul syncțial respirator (RSV) și parainfluenze determină apariția wheezing-ului, inclusiv în bronșiolite. Studiile pe termen lung au arătat că aproximativ 40% din copiii internați pentru infecții cu RSV continuă să prezinte wheezing sau vor dezvolta astm mai târziu[3].

A fost formulată o "ipoteza a igienei" ce sugerează că, expunerea la infecții repetate, cât mai devreme pe parcursul vieții, reduce riscul de apariție a astmului sau a altor boli alergice. Teoria este în curs de investigare. Ea explică de ce copii din familii numeroase sau care merg de mici la creșă, fac mai multe infecții în copilarie dar, mai puțin astm în perioada adultă[3].

Interacțiunea dintre atopie și infecții este complexă[3]: atopia influențează răspunsul căilor respiratorii inferioare la infecția virală, iar infecția virală intervine în dezvoltarea sensibilității alergice. Interacțiunea se poate evi-

denția când pacientul este expus în același timp infecției virale și la alergene. Infecțiile respiratorii repetate, la vârste mici, sporesc riscul de apariție a obstrucției bronșice în primii doi ani de viață și apariția astmului la vârsta de 4 ani. [186]

Poluarea atmosferică

Rolul poluării atmosferice în astm este controversat[3]. Copiii care cresc în zone poluate au funcția pulmonară redusă[3]. S-a demonstrat legătura între exacerbarea astmului și creșterea nivelului poluării sau a alergenelor care au determinat sensibilizarea[3]. Rolul poluanților în astm nu este bine definit. S-a observat o relație similară și cu poluanții din locuință. Aerul din locuințe este poluat și de emisiile de gaze de la sobele de gătit și încălzire, mai ales prin emisia crescută de NO_2 în cazul arderii materialului lemnos[147]. Expunerea la concentrații crescute de ozon exacerbează asmul și crește numărul prezentărilor la serviciile medicale de urgență pentru probleme respiratorii[187-189].

Principalii poluanți atmosferici implicați în patologia respiratorie sunt: SO_2, NO_2, O_2, PM, particulele Diesel. Creșterea concentrației de SO_2 afectează în special copiii astmatici și bătrânii. În funcție de concentrație, SO_2 poate cauza wheezing, constricție toracică, scurtarea respirației la persoanele care nu au astm.

Concentrația mare de PM10 (pulberi cu diametrul de 10 microni) și de PM2.5 (pulberi cu diametrul de 2,5 microni) se asociază cu creșterea numărului spitalizărilor pentru boli respiratorii și urgențe respiratorii, creșterea severității episoadelor de astm, creșterea incidenței și a duratei simptomelor respiratorii (tusea, wheezingul, dispneea și rinita), scăderea funcției pulmonare[187].

Fumatul

Fumul de țigară conține un amestec de gaze și particule. Sunt identificate 4.500 componente, din care respirabile sunt hidrocarburile policiclice, benzenul, oxidul de carbon, dioxidul de carbon, NO_2, NO, nicotina, acroleina[182].

Fumatul determină scăderea funcției pulmonare la pacienții cu astm și crește severitatea crizelor, scade sensibilitatea la tratament, boala fiind mai greu de controlat[3,182].

S-a arătat că fumatul în timpul sarcinii influențează dezvoltarea pulmonară[3], crește riscul apariției astmului încă din viața intrauterină[182], dar

creșterea sensibilității alergice la copil este puțin demonstrată[3]. Expunerea la fumat prenatal și după naștere a fost asociată cu apariția timpurie a simptomelor astmatice: wheezing-ul timpuriu al sugarului foarte mic. Fumatul pasiv al unui membru de familie crește riscul apariției astmului la vârste foarte mici[182] și este dovedit că fumatul pasiv crește riscul pentru boli respiratorii în copilărie.[3]

Unii consideră riscul creșterii bolilor alergice incert[3]. Copiii din mame fumătoare dezvoltă de 4 ori mai frecvent boli însoțite de wheezing în timpul primului an de viață[3].

Dieta

Alimentația exclusivă la sân în primele 4 luni de viață a fost asociată cu un risc scăzut de astm[184]. Rolul protector al alimentației la sân a fost demonstrat de multiple studii. S-a observat o incidență crescută a wheezingului la copiii alimentați cu formule de lapte din laptele de vacă sau soia[3].

Unele studii demonstrează că modul de alimentație modern, consumând alimente procesate cu puțini antioxidanți (fructe, legume), bogate în anumiți acizi grași polinesaturați și săracă în alții – din margarină și uleiul de pește, crește incidența astmului și a bolilor atopice[3].

Severitatea astmului este redusă prin consumul crescut de fructe cu conținut mare de antioxidanți (flavonoide) și vitamina C[182], iar cea a crizelor prin suplimentarea dietei cu acizi grași omega 3-polinesaturați[3].

Anexa 2.

VALOAREA DIAGNOSTICĂ A SIMPTOMELOR IZOLATE[183]

Simptom	Se%	Sp%	PPV%
Wheezing	74	87	12.5
Wheezing cu dispnee	65	95	23
Constricție toracică nocturnă	50	86	8
Dispnee de repaos	47	94	18
Dispnee de efort	70	75	6.5
Dispnee nocturnă	46	96	21.5
Tuse nocturnă	49	72	4
Tuse cronică	21	95	9.5

Anexa 3

Peakflowmetrie (vezi plastifiată)

Material dezvoltat de Woolcock Insitute of Medical Research (traducere)

FIŞA DE URMĂRIRE A PEAKFLOWMETRIEI

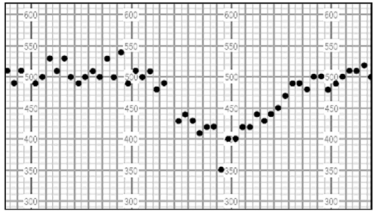
Nume pacient_____ Nume doctor_____

Telefon doctor_____

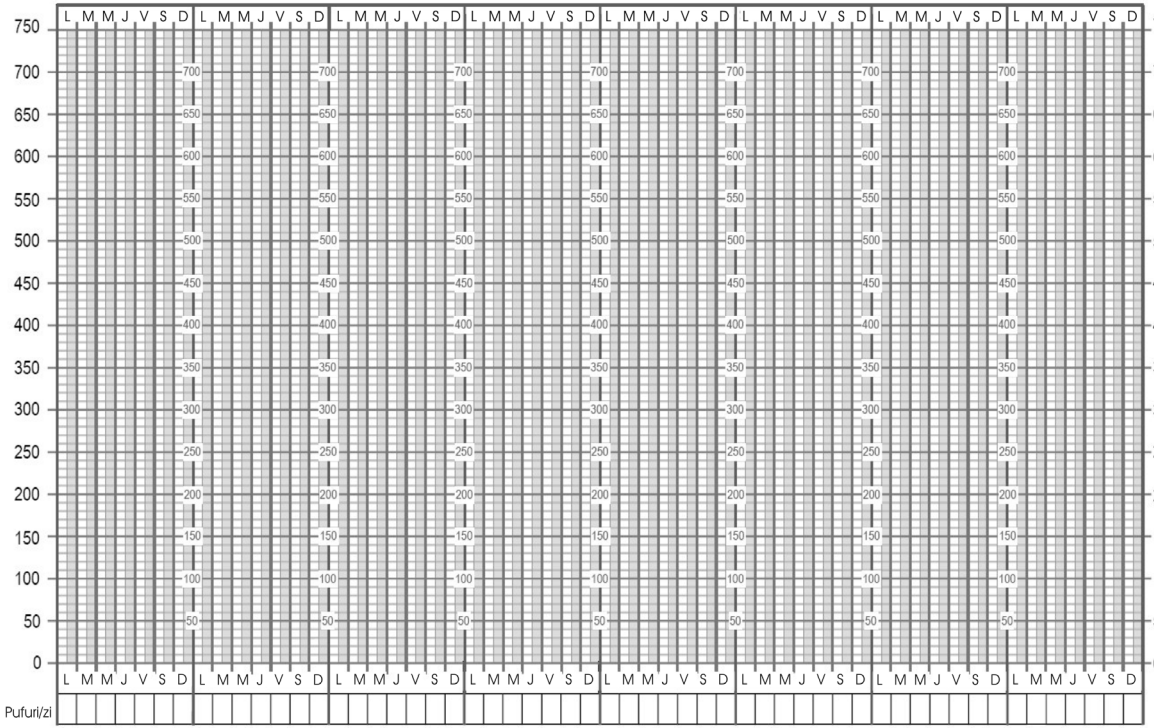
1. Scrieți data de start în partea de sus a fiecărei pagini. Fiecare pagină de pe acest grafic conține 8 săptămâni de urmărire a peakflowmetriei.
2. Pentru fiecare zi (de exemplu, L pentru Luni), există o coloană de culoare albă pentru citirea de dimineață şi o coloană de culoare gri pentru citirea de seara .
3. Fiecare dimineață şi seara, înregistrați cea mai mare valoare din cele 3 citiri. Respirați adânc, țineți gura strânsă în jurul piesei bucale, apoi suflați adânc şi cât de repede puteți. Verificați valoarea, resetați indicatorul la zero şi repetați manevra încă de 2 ori.
4. Utilizați un creion negru pentru a înregistra cea mai mare citire din cele 3 efectuate, pe grafic - a se vedea în exemplu. Fiecare pătrat de pe grafic reprezintă 10 unități pe peakflowmetrul dvs.
5. În fiecare noapte, utilizați caseta din partea de jos pentru a înregistra numărul total de pufuri de medicație de criză utilizate pe 24h (de exemplu, Ventolin).

Notă:

- Dacă omiteți o măsurătoare nu puneți o valoare întâmplătoare ci lăsați un spațiu liber. Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală în cazul în care aveți probleme de înregistrare a informației.
- Luați întotdeauna diagrama cu dvs, atunci când vă vizitați medicul. Chiar dacă nu înregistrați în mod curent peakflowmetria, 2 săptămâni de înregistrări înainte de o vizită poate fi de ajutor.
- Marcați pe grafic cu săgeți zilele de înrăutățire a astmului sau pentru a arăta cazul în care medicația se schimbă sau ați avut o răceală.
- Amintiți-vă să utilizați "Planul de acțiune în astm" în cazul agravărilor astmului sau a înregistrărilor de valori de peakflowmetrie sub cea de alarmă.



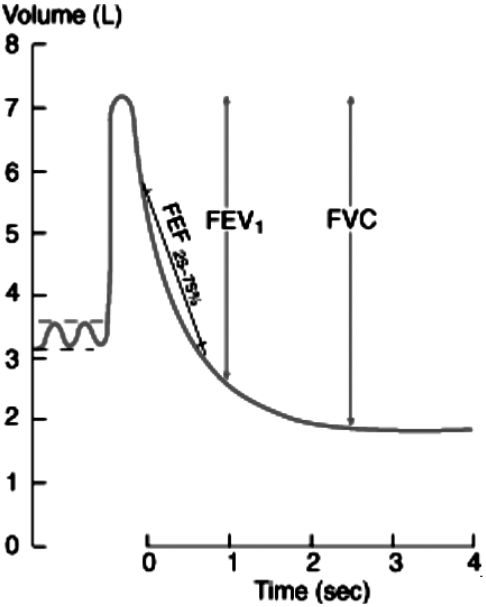
Nume _____ Data de start al acestei pagini _____



Alte medicamente .....

Anexa 4
SPIROMETRIA

Spirogramă normală

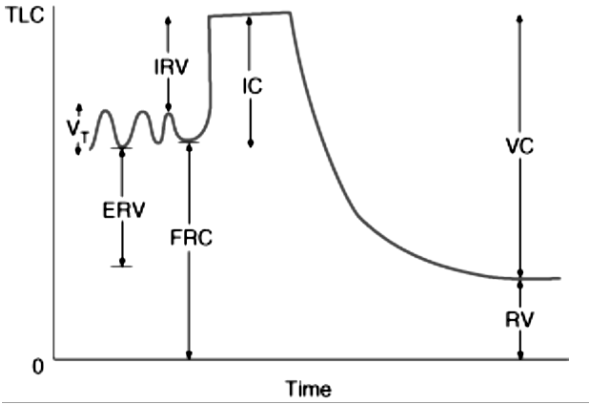


FVC = CVF capacitate vitală forțată (vol. max. de aer expirat forțat după un inspir profund)

$FEF_{25–75\%}$ = vol. expirator maxim în timpul expirului a 25-75% din CVF;

FEV_1 = VEMS vol. expirator maxim în prima secundă a CVF

Volume pulmonare normale.



ERV = VER vol expirator de rezervă; FRC = CRF capacitate reziduală funcțională; IC = CI capacitate inspiratorie; IRV = VIR vol. inspirator de rezervă; RV = VR vol rezidual; TLC = CPT capacitate plm. totală; VC = CV capacitate vitală; VT = Volum tidal.

FRC = RV + ERV; IC = VT + IRV; VC = VT + IRV + ERV.

Bolile respiratorii și influența lor asupra funcției pulmonare

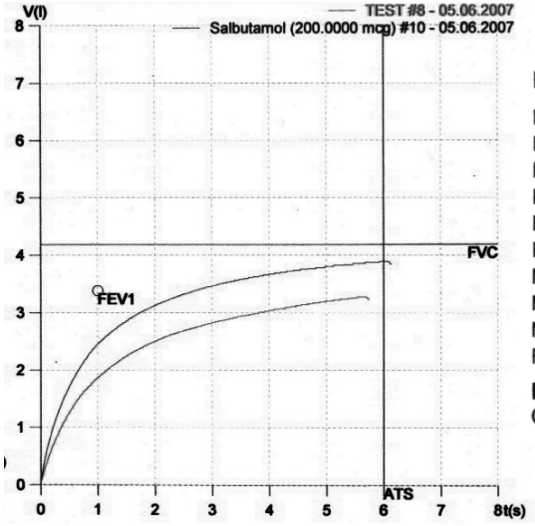
Măsurători	B. obstructive	B. Restrictive	B. Mixte
VEMS/CVF	Scăzut	Normal /crescut	Scăzut
VEMS	Scăzut	Scăzut, Normal/ crescut	Scăzut
CVF	Scăzut/normal	Scăzut	Scăzut/normal
CPT	Normal/crescut	Scăzut	Scăzut, Normal / crescut
RV	Normal/crescut	Scăzut	Scăzut, Normal/ crescut

CVF= capacitate vitală forțată; VEMS = vol. expirator maxim in prima secundă a CVF;

VR = Volum rezidual; CPT = Capacitate pulmonara totală.

A. Spirometrie cu test bronhodilatator

Gradul semnificativ de reversibilitate ce confirmă diagnosticul de astm este reprezentat de creșterea VEMS cu ≥ 12% din valoarea prebronhodilatator **și** ≥ 200 mL la 15 minute după administrarea a 200-400 μg salbutamol inhalator (v figura de mai jos).



Parameter	UM	Pred.	TEST#8	%Pred.	POST#10	%Pred.
FVC	l(btps)	4.18	3.30	78.9	3.92	93.6
FEV1	l(btps)	3.38	1.86	54.8	2.44	72.2
PEF	l/sec	8.46	3.55	42.0	5.42	64.1
PIF	l/sec		3.18		2.56	
FEV1/FVC%	%	78.0	56.2	72.0	62.4	79.9
FEF25-75%	l/sec	3.82	1.04	27.2	1.42	37.2
MEF75%	l/sec	7.39	2.18	29.5	3.10	42.0
MEF50%	l/sec	4.55	1.23	27.1	1.75	38.5
MEF25%	l/sec	1.80	0.55	30.6	0.64	35.6
FET100%	sec		5.5		5.9	

Diagnosis:
Obstructive abnormality: Moderately Severe

Anexa 5

PULSOXIMETRIA ÎN ASISTENȚA MEDICALĂ PRIMARĂ

(Material adaptat după *"Pulse Oximetry in primary care – GPIAG")*

Pulsoximetria nu este un test infailibil - utilizați raționamentul clinic

Pulsoximetria este o metodă neinvazivă de monitorizare care detectează modificarea saturației în oxigen în sângele periferic. Se recomandă pentru identificarea precoce a modificărilor de status clinic al pacienților. Interpretarea ei se face întotdeauna în acest context.

În numeroase ghiduri de practică este recomandată utilizarea extensivă a pulsoximetrelor în asistența medicală primară.

Cum funcționează pulsoximetrul?

Pulsoximetrul calculează cantitatea de lumină absorbită de la o sursă la trecerea prin țesuturile de la nivelul degetului pe care este aplicat (halucepolice) și va estima saturația/desaturația de oxigen din sânge.

Pulsoximetrul este conceput să estimeze saturația la nivelul sângelui arterial.

O saturație de peste 95% este considerată normală. (SpO_2 > 95%)

Utilizarea

În funcție de tipul aparatului, există diferențe în utilizare, iar pentru o măsurătoare corectă trebuie urmate îndeaproape instrucțiunile de utilizare.

Aparatele sunt calibrate de la producător și funcționează optim la saturații în oxigen cuprinse între 70-100%.

Limitări

Factori care limitează citirea rezultatelor măsurătorii:

1	**Stări de hipoperfuzie periferică**	Hipotensiunea Șocul hipovolemic Temperaturi exterioare joase Insuficiența cardiacă
2	**Intoxicații cu monoxid de carbon**	Carboxihemoglobina prezintă o saturație falsă cu oxigen de 90%
3.	**Tremorul**	Identificare falsă de semnal
4	**Ojă de unghii sau murdărie**	Citiri false prea joase ale saturației
5	**Icterul sau anemia**	
6	**Aritmiile**	Interpretare cu precauție deoarece pulsoximetria are nevoie de un semnal de puls stabil
7	**Efectuarea procedurii într-o încăpere cu lumină artificială intensă**	
8	**Altitudine mare**	

Utilizarea pulsoximetriei pentru afecțiunile respiratorii:

1. Afecțiuni respiratorii acute (inclusiv pneumonia comunitară și gripa)
2. Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC)
3. Astmul

La persoanele vârstnice și la cei cu BPOC saturația normală în oxigen este mai scăzută decât la persoanele tinere.

1. Afecțiuni respiratorii acute (inclusiv pneumonia comunitară și gripa)

British Thoracic Society recomandă utilizarea pulsoximetriei **la orice pacient dispneic** examinat în asistența medicală primară.

În urgență saturația în oxigen reprezintă al cincilea semn vital alături de

temperatură, puls, tensiunea arterială și frecvența respirațiilor.

Criteriul de **internare în spital** îl reprezintă o **saturație în O_2 sub 92%** înregistrată la un individ sănătos în prealabil care nu a primit oxigenoterapie în prealabil și în corelație cu criteriile clinice de severitate.

Dacă se administrează O_2 în urgență ținta o reprezintă o saturație de 94-98% până la o reevaluare de specialitate.

2. Astmul bronșic

Pulsoximetria este utilă în exacerbările de astm bronșic, alături de istoric, examinare clinică, puls, frecvența respirațiilor, peakflow-metrie. Dacă saturația în O_2 este sub 92% înainte de utilizarea de bronhodilatatoare pacientul trebuie internat.

Dacă se administrează O_2 în urgență ținta o reprezintă o saturație de 94-98% până la o reevaluare de specialitate.

3. BPOC

În situația cronică non urgență, la pacientul cu BPOC moderat/sever trebuie considerată pulsoximetria de screening. O saturație sub 92% determină necesitatea trimterii pacientului într-un service de specialitate.

Hipoxia cronică:

Pentru un număr mic de pacienți cu afecțiuni pulmonare cronice severe frecvența respirațiilor este determinată de oxigen și nu de nivelul de dioxid de carbon. Nivelul de oxigen care trebuie administrat acestor pacienți trebuie controlat foarte strict. La aceștia saturația în oxigen trebuie menținută între 88-92%

Anexa 6

TRATAMENT - MEDICAȚIA ÎN ASTM

Tabelul de convergență "Ierarhia dovezilor și puterea recomandărilor" (utilizat în varianta inițială a Îndreptarului)

Adnotarile din tabelele de medicamente au fost făcute ținând cont de aceste corespondențe între calitatea dovezilor și puterea recomandărilor

Ierarhia dovezilor şi puterea recomandărilor

IERARHIA DOVEZILOR NIVEL – TIPUL DOVEZII	PUTEREA RECOMANDĂRILOR CLASA – STUDIUL PE BAZA CĂRUIA S-A FĂCUT RECOMANDAREA
Ia - Dovezi obținute din recenzii sistematice și meta-analize de trialuri clinice randomizate **Ib** - Dovezi obținute din analiza unui singur trial controlat randomizat **IIa** - Dovezi obținute din cel puțin un trial clinic nerandomizat, bine efectuat	**A** Cel puțin un trial controlat randomizat ca parte a literaturii studiate, foarte bine realizat și cu referiri consistente privind recomandarea respectivă (nivelul dovezii Ia și Ib)
IIb - Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic de orice tip, bine efectuat, cvasi-experimental **III** - Dovezi obținute din studii descriptive neexperimentale bine efectuate, cum ar fi studii comparative, studii corelative, și studii de caz	**B** Un studiu clinic bine condus dar nu un trial clinic randomizat axat pe tipul recomandării (nivelul dovezi IIa, IIb, III) - Prin extrapolare de la un studiu de tip I
IV - Dovezi obținute din rapoartele sau opiniile comitetelor de experți sau cele provenite din experiența clinică a personalităților	**C** Rapoartele sau opiniile comitetelor de experți. Această clasă indică absența studiilor de calitate și cu aplicabilitate directă (nivelul dovezii IV) - Prin extrapolare de la un studiu de tip I, II sau III

A. Corticosteroizi inhalatori CSI

Mod de acțiune	Antiinflamator de origine steroidiană. Blochează reacția tardivă alergică și reduce hiperreactivitatea bronșică.		
Posologie Adulți	Doză mică (µg) 200-400	Doză medie (µg) 400-800	Doză mare (µg) 800-1600
Posologie Copii	Doză mică (µg) 100-200	Doză medie (µg) 200-400	Doză mare (µg) > 400
Beneficii	Îmbunătățirea funcției pulmonare, scăderea hiperreactivității căilor aeriene, controlul inflamației la nivel bronșic, reducerea frecvenței și severității exacerbărilor și scăderea mortalității prin astm[2,3]. Medicament de primă intenție în controlul astmului (A)		
Efecte adverse adult	***Candidiaza orofaringiană:*** este cel mai frecvent ES. Culturi pozitive se identifică la 45-58% din pacienți, iar simptome clinice pot apărea la 0-34% din pacienți[4]. La doze mici, candidiza orofaringiană este rară (5%); e mai frecventă la adulți decât la copii.		
	Reducerea frecvenței de apariție a acesteia se face prin: clătirea gurii după administrarea CSI (B), reducerea dozei totale zilnice și a frecvenței de administrare (B), folosirea unui spacer (A).		
	Insuficiența cortico-adrenergică: Apariția acesteia la întreruperea bruscă a tratamentului este rară.		
	Complicații oculare: Cataracta: Crește riscul dezvoltării cataractei, în relație directă cu doza totală administrată. Beneficiul terapiei pentru astm depășește riscul de apariție a cataractei.		
	Glaucomul: Glaucomul incipient poate fi exacerbat de terapia CSI chiar și în doze mici, la cei cu istoric familial de glaucom. **Se recomandă măsurarea tensiunii oculare regulat la pacientii care primesc doze medii sau mari de CSI și au istoric familial de glaucom[4] C**		
	Osteoporoza: Un efect doză-dependent al CSI a fost demonstrat. Nu este clinic important la doze mai mici de 1,2 mg/zi BDP sau echivalent, dar poate fi risc adăugat la factori preexistenți. **Se recomandă suplimente de Calciu (1000-1500mg/zi) și vitamina D (400-800 UI/zi) la femeile în preajma menopauzei4 (D) și terapie cu bifosfonați la pacienții cu doze medii sau mari de CSI ce prezintă risc adițional de osteoporoză sau a căror densitate osoasă minerală este scăzută, evidențiată cu DEXA4 (C). Măsurarea minerale osoase ar trebui repetată la 1-2 ani, în funcție de durata și doza de CSI și CSO administrate și de densitatea minerală osoasă avută anterior (D)**		

	Infecții: CSI ar trebui evitați sau folosiți sub strictă supraveghere în cazul pacienților cu tuberculoză rezistentă la tratament, infecții cu mycobacterii, actinomycete sau la imunosupresați. Aceste condiții nu reprezintă însă contraindicații absolute ale tratamentului cu CSI. Deși dozele mari de CSI ar avea, teoretic, riscuri egale cu corticosteroizii orali, nu avem dovezi care să susțină că dozele recomandate de CSI au efect imunosupresor.
	Se recomandă intervenția preventivă în cazul pacienților expuși la varicelă sau rujeolă (vaccinare) și în cazul pacienților cu IDR la PPD pozitiv doar însoțit de alte indicații specifice [2]
Efecte adverse copii	***Creșterea:*** S-a observat o reducere a ratei creșterii la sfârșitul primei decade de viață și care continuă până la jumătatea perioadei 10-20 ani, cu întârzierea instalării pubertății. În final, talia adultului nu este modificată[2], deși se atinge mai încet decât normal[3]. Se recomandă monitorizarea creșterii la copii[4] (A)
	Osteoporoza și fractura: Cuantificarea efectelelor tratamentului cu CSI inhalator în ceea ce privește aceste posibilități nu au putut dovedi o creștere statistic semnificativă a riscului de fractură la copiii tratați cu CSI, însă administrarea de CSI oral sau sistemic are un risc crescut de fractură. **Se recomandă dietă bogată în calciu, adecvată vârstei și exercițiu fizic[4] (D)**
	S***upresia axului hipotalamo-hipofizaro-corticoadrenergic:*** Singurele situații când s-a constatat insuficiență adrenergică datorită tratamentului cu CSI au fost în cazul copiilor tratați cu doze excesiv de mari de CSI inhalator[3]. Doze mai mici de 200 µg budesonidă sau echivalent administrată zilnic nu este asociată cu supresia axului HHA la copii. **Se folosește cea mai mică doză eficace de CSI** și se încearcă limitarea dozelor medii sau mari la 1,5-3 luni de la obținerea controlului.

	Candidiaza bucală: Mai frecventă în cazul co-terapiilor cu antibiotic. Este în relație directă cu doza crescută de CSI, numărul de doze administrate zilnic și tipul de dispozitiv folosit. **Folosirea spacerului și clătirea gurii după administrare reduce riscul de aparitie (A).**
	Denfiție: CSI nu se asociază cu incidență crescută a cariilor dentare
	Infecții: Utilizarea pe termen lung al CSI inhalator nu este asociat cu o incidență crescută a infecțiilor acute de căi aeriene inferioare, inclusiv TB[3]
Observații	Corticosteroizii inhalatori (CSI) sunt, în prezent, cei mai eficienți pentru tratamentul astmului persistent [3], CSI nu vindecă astmul și la întreruperea tratamentului simptomele reapar într-un interval de săptămâni/luni, la marea majoritate a pacienților[3] Beneficiile clinice ale curelor intermitente de CSO sau CSI la copii cu sdr. astmatiform intermitent, indus de infecții virale, rămân controversate. Nu există dovezi medicale care să susțină menținerea unei doze mici de CSI inhalator pentru prevenirea apariției exacerbărilor astmatice.[3]

* Beclometazona dipropionat este folosită ca referință pentru compararea eficacității diferitelor CSI.

Doze CSI estimate echipotente la adulți[3]:

Medicament	Doză mică (µg)	Doză medie (µg)	Doză mare (µg)
Beclometazonă dipropionat	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budesonidă	200-400	>400-800	>800-1600
Ciclesonidă	80-160	>160-320	>320-1280
Flunisolidă	500-1000	>1000-2000	>2000
Fluticazonă	100-250	>250-500	>500-1000
Mometazonă furoat	200-400	>400-800	>800-1200
Triamcinolon acetonid	400-1000>	1000-2000	>2000

Dozele CSI estimate ca echipotente la copii[3]:

Medicament	Doză mică (µg)	Doză medie (µg)	Doză mare (µg)
Beclometazonă dipropionat	100-200	>200-400	>400
Budesonidă	100-200	>200-400	>400
Ciclesonidă	250-500	>500-1000	>1000
Flunisolidă	80-160	>160-320	>320
Fluticazonă	500-750	>750-1250	>1250
Mometazonă furoat	100-200	>200-500	>500
Triamcinolon acetonid	100-200	>200-400	>400

B. Corticosteroizii orali (CSO)

Mod de acțiune	Antiinflamator steroidian, inhibă producerea de citokine, aderarea proteinelor activate și migrarea și activarea celulelor inflamatoare.
Beneficii	Previn progresia crizei, reduc riscul spitalizării pacientului, previn recurențele precoce ale crizei după spitalizare și reduc morbiditatea asociată bolii[3]. **Se administrează în exacerbările astmatice moderate și severe, cât mai repede posibil. (A)** Cura scurtă, de salvare, scade numărul recăderilor care ar necesita îngrijire medicală suplimentară și scade necesarul de β2 agoniști folosiți.
Posologie	Adulți: 40-60 mg/zi prednison sau echivalenți, 4-10 zile, până la 100 mg/zi
	Copii: 1-2 mg/kgc/zi prednison sau echivalenți, mergând până la 40 mg/zi, uzual, dar se acceptă ca doză maximă 60 mg/zi[192]
Efecte adverse	Curele repetate cresc riscul de: hiperglicemie, apetit crescut, facies de lună plină, schimbări de dispoziție, hipertensiune, ulcer peptic și necroză aseptică de cap femural[190]
Observații	În curele scurte (4-10 zile) nu este necesară scăderea progresivă a dozei la întreruperea terapiei. Trebuie luate în considerare eventualele contraindicații ale terapiei corticosteroidiene: infecțiile cu virus herpetic, varicela, TB, HTAE, ulcer gastric sau duodenal, diabet zharat, osteoporoza, infecție cu Strongyloides.

C. Antileucotriene AL

Mod de acțiune	Antagoniști de receptori leucotrienici. Inhibitori competitiv selectivi ai receptorilor CysLT1.
Beneficii	Oferă protecție parțială împotriva astmului indus de efort, câteva ore de la administrare. Ca terapie adăugată, la copii al căror astm nu este suficient controlat de doze mici de CSI inhalator, antileucotrienele oferă o îmbunătățire moderată, inclusiv reducerea semnificativă a intensității și frecvenței crizelor[190] **La copiii sub 5 ani**, în plus față de beneficiile menționate mai sus, se adaugă o reducere a crizelor determinate de infecții virale[190],
Posologie	**Adulți și adolescenți** (peste 15 ani) 10 mg/zi **Copii între 5 – 15 ani** 5 mg/zi **Copii sub 5 ani** 4 mg/zi
Efecte adverse	Asocierea aparentă a antileucotrienicelor cu sindromul Churg-Strauss (vasculita eozinofilică) este, cel mai probabil, datorat reducerii dozelor de CSI/CSO cu exacerbarea afecțiunii preexistente; asocierea vasculitei cu administrarea antileucotrienelor, la câtiva pacienți, nu a putut fi pe deplin exclusă [3,193]
Observații	Folosite ca terapie adăugată CSI, permit reducerea dozei CSI la pacienții cu astm moderat sau sever și îmbunătățesc controlul bolii la acei pacienți la care CSI singur nu oferă unul eficient. Cu toate acestea, antileucotrienicele sunt mai puțin eficiente decât β2 agoniștii cu durată lungă de acțiune ca terapie suplimentară[3]

D. β2 agonistii cu acțiune de lungă durată - BADLA

Mod de acțiune	Bronhodilatatori. Relaxează musculatura netedă, producând un antagonism funcțional al bronhospasmului. Salmeterol are un efect ce se instalează lent (nu și formoterol) și durează peste 12 ore.	
Beneficii	Produc o bronhodilatație susținută și, cel putin la începutul terapiei, o protecție prelungită împotriva factorilor declanșatori din mediul natural sau de laborator (testele de provocare). Se folosesc ca terapie suplimentară la cei al căror astm nu este suficient controlat cu antiinflamatoare în doză medie. Reduc frecvența crizelor atunci când sunt adăugați unui CSI inhalator Salmeterol nu este indicat copiilor sub 4 ani, formoterolul nu este indicat copiilor sub 6 ani.	
Posologie	Salmeterol	Adulți: DPI 50 mcg – 1 la 12 ore
		Copii: DPI 50 mcg – 1 la 12 ore
	Formoterol	Adulți: DPI 12 mcg – 1 la 12 ore
		Copii: DPI 12 mcg – 1 la 12 ore
Efecte adverse	Stimulare cardiacă, tremor al musculaturii scheletice, hipopotasemie. Risc potențial de exacerbări amenințătoare de viață sau fatale.	
Observații	Pot masca deteriorarea astmului atunci când CSI sau un alt antiinflamator este retras din schema de tratament, în timp ce simptomele sunt controlate cu β2 agoniști cu acțiune de lungă durată. Combinațiile cu formoterol pot fi folosite atât ca medicație de control cât și de criză, datorită proprietății particulare a formoterolului de a avea un efect cu acțiune rapidă. Din păcate, a fost demonstrată apariția tahifilaxiei, după administrarea a numai câteva doze de salmeterol; probabil apare și la formoterol. Chiar dacă ambii agenți conferă protecție împotriva astmului indus de efort timp de 12 ore după o primă doză, durata intervalului liber de simptome se reduce drastic după administrarea mai multor doze (5 ore) [4]. Chiar și administrarea în doză unică, zilnic, este asociată cu tahifilaxia, la copiii cu astm controlat cu CSI inhalator.	

E. Metilxantinele

Mod de acțiune	Bronhodilatator prin inhibarea fosfodiesterazei și posibil antagonism al adenozinei. Poate afecta infiltrarea eozinofilică în mucoasa bronșică și poate scade numarul limfocitelor T în epiteliu.
Beneficii	Teofilina este un bronhodilatator și, în doze mici, poate avea un efect ușor antiinflamator. Poate fi folosită în tratamentul exacerbarilor astmului dar rolul său rămâne controversat[190]. Are efect bronhodilatator inferior BADSA și efecte secundare importante.
Posologie	600 – 800 mg/zi, fracționat
Efecte adverse	Afectarea tractului gastro-intestinal cu diaree, greață și vărsături, tulburări de ritm cardiac, hiperglicemie, hipokaliemie, convulsii și chiar deces. Interacțiunile teofilinei sunt multiple, deci monitorizarea atentă a pacientului cu adaptarea dozei sunt imperative (concentrația serică 5-15mcg/mL). Este esențială monitorizarea concentrației serice de rutină. Se recomandă întreruperea tratamentului în caz de apariție a efectelor adverse toxice [3]
Observații	Ca terapie suplimentară este mai puțin eficientă decât β2 agoniștii cu acțiune de lungă durată. Nu sunt recomandate la copii. Teofilina cu efect rapid nu trebuie administrată pacienților care deja folosesc teofilină retard pentru controlul bolii decât dacă concentrația serică a teofilinei este cunoscută ca fiind scăzută și/sau poate fi monitorizată[190]

F. β2 agoniștii cu acțiune scurtă -BADSA

Mod de acțiune	Bronhodilatație rapidă prin legarea la receptorii beta2-adrenergici, producând relaxarea musculaturii netede.
Beneficii	Sunt medicamente de elecție în tratamentul crizei de astm și în prevenirea astmului declanșat de efort prin efectul bronhodilatator ce se instalează rapid.
Posologie	Salbutamol: dozele se individualizează și se adaptează în funcție de răspunsul la tratament. La copii sub 5 ani se pot administra până la 6 pufuri/zi La copii peste 5 ani se pot administra până la 12 pufuri/zi. La adulți se pot administra până la 24 pufuri/zi
Efecte adverse	Sunt minore, dar trebuie amintite tahicardia și tremorul ușor, mai ales la dozele mari, folosite în exacerbările severe. Acestea tind să diminueze în timp, odată cu folosirea repetată a medicamentului, fără a scădea și efectul bronhodilatator al acestuia[2]
Observații	**BADSA este recomandat ca medicație de salvare, de primă intenție, de folosit la nevoie și nu regulat, și în cea mai mică doză eficace[2] (A).** Utilizarea regulată de β2 agoniști cu acțiune de scurtă durată crește reactivitatea bronșică la histamină sau metacolină[2] O creștere persistentă în folosirea BADSA este predictivă pentru un risc înalt de apariție a unei exacerbări astamatice severe, amenințătoare de viață[2] și necesită reevaluarea pacientului și adaptarea tratamentului.

G. Anticolinergicele (bromura de ipratropiu)

Mod de acțiune	Bronhodilatatie prin inhibiție competitivă a receptorilor colinergici de tip muscarinic.
Beneficii	Acesta produce o bronhodilatație cu instalare mai lentă comparativ cu β2 agoniștii de tipul salbutamolului. **Pot fi folosite în condițiile în care pacientul nu tolerează BADSA sau când acestea singure nu realizează o bronhodilatație satisfăcătoare după administrarea unei doze suficiente[2] (C)** Medicația de elecție în cazul bronhospasmului produs de betablocante.
Posologie	0,02 mg/puf, până la 8-10 pufuri/zi, la fiecare 20 minute, până la 3 ore
Efecte adverse	Administrarea inhalatorie a ipratropiumului poate cauza uscăciunea gurii și un gust amar. Nu există dovezi medicale despre efectul asupra secreției de mucus.[3]
Observații	Bromura de ipratropiu nu se administrează la copii până la 6 ani. Terapia combinată, β2 adrenergic + bromură de ipratropium pare să producă bronhodilatație superioară fiecărui agent în parte.

ANEXA 7

MEDICAMENTE ANTIASTMATICE ÎN LISTA CNAS ÎN ROMANIA

(la data apariției ghidului)

Clasa de medicament	Denumire generică (DCI)	Denumire comercială
CSI (corticosteroizi inhalatori)	**Beclometasonum**	**Becloforte** *CFC-free* 250mcg/doza **Becotide** *CFC-free* 50mcg/doza *Ecobec CFC-free* 100mcg/doza și 250mcg/doza *Ecobec CFC-free easybreathe (+spacer)* 100mcg/doza și 250mcg/doza
	Budesonidum	*Frenolyn 200* - 200mcg/doza *Frenolyn 400* - 400mcg/doza **Pulmicort** *turbuhaler* – 200mcg/doza
	Ciclesonidum	*Alvesco inhaler* 80mcg/doza 160mcg/doza
	Fluticasonum	**Flixotide** *Inhaler CFC-free* 50mcg/doza 125mcg/doza **Flixotide** *Nebules (susp. Inhalat.)* 0,5mg/2ml 2mg/2ml **Flixotide Diskus** 100mcg, 250mcg
	Mometasonum	**Asmanex Twisthaler** 200mcg, 400 mcg
Combinații	Budesonidum+ Formoterolum	**Symbicort** *turbuhaler* 80/4,5mcg/doza 160/4,5mcg/doza 320/9mcg/doza
	Salmeterolum+ Fluticasonum	**Seretide Diskus** 50mcg/100mcg 50mcg/250mcg 50mcg/500mcg **Seretide Inhaler** *CFC-free* 25mcg/125mcg 25mcg/250mcg 25mcg/50mcg
β2 agoniștii de control (BADLA)	Formoterolum Salmeterolum	*Atimos sol.inhalat* 0,012mg **Serevent** *aerosol* 25µg/doza **Serevent** *CFC-free* 25mcg/doza

Antileucotriene	Montelukastum	**Singulair** cp filmate 10mg/doza **Singulair** cp masticabile 4, 5mg/doza **Singulair granule** 4mg/plic
Metilxantine	Aminophyllinum	**Aminofilina** 100, 200mg **Miofilin** 100, 200mg *Miozone* 100mg
	Theophyllinum	**Teofilina SR** 50, 100, 200, 300mg **Teotard** 200, 350mg **Theo SR** 100, 200, 300mg
β2 agonistii de salvare (BADSA)	Salbutamolum	*Asthalin Inhaler* 100mcg/doza *Ecosal easybreath* 100mcg/doza **Ventolin sol. Inhalat**. 5mg/ml **Ventolin** *CFC-free* 100mcg/doza
	Salbutamolum cu administrare orală	**Salbutamol** sirop 2mg/5ml **Salbutamol** 4mg/cp **Ventolin** sirop 2mg/5ml
	Fenoterolum	**Berotec** *N* 100µg/doza
	Terbutalinum cu administrare orală	*Aironyl* sirop 1,5mg/5ml
Anticolinergice	Ipratropii Bromidum	**Ipravent** 20 µg/doza
Combinații BADSA cu Anticolinergice	Fenoterulum cu Ipratropium	**Berodual**
Corticosteroizi orali	Prednisonum Methylprednisolonum	**Prednison** 5 mg cp **Medrol** 4, 16, 32mg

Anexa 8
MONITORIZAREA ASTMATICULUI. VIZITELE DE URMĂRIRE ALE ASTMATICULUI. ORGANIZAREA CABINETULUI.

Pentru rezultate optime, managementul pacientului cu astm trebuie să se supună acelorași reguli care guvernează managementul tuturor bolilor cronice.

Introducerea "Modelului de Îngrijire a bolilor Cronice de către Ed Wagener și colaboratorii de la MacCool Institute și aplicarea lui la îngrijirea pacienților cu astm au condus la rezultate deosebite pentru pacienții în cauză, după numai câteva luni.

Modelul sprijină ideea că pentru a obține îngrijiri de calitate nu este suficient să introduci schimbări de comportament la nivelul furnizorilor de servicii și a mentalității pacienților; aceste schimbări trebuie să fie susținute de reguli de funcționare coerentă la nivelul sistemului de sănătate în ansamblu. În plus este nevoie de accesul pacienților la servicii/resurse suplimentare la nivelul comunităților.

Conform modelului, explicitat prin prisma organizării serviciilor de sănătate și în particular a medicinei de familie din România, pentru rezultate optime în îngrijirea pacienților cu boli cronice este nevoie de implicarea proactivă a echipei medicului de familie - furnizorul de servicii - dar și de un parteneriat între medicul de familie și pacientul însuși.

Dacă vorbim despre schimbările în practica de medicina familiei necesar a fi introduse cu prioritate în vederea creșterii calității serviciilor oferite pacientului cu astm acestea trebuie să vizeze:

- regândirea activității astfel încât accentul pe îngrijiri de calitate pentru pacienți individuali să fie schimbat în accentul pe îngrijiri de calitate pentru întreaga subpopulație de astmatici aflați pe lista medicului de familie
- reorganizarea furnizării consultațiilor astfel încât consultațiile să fie planificate și standardizate
- dezvoltarea de servicii axate pe educația pacientului
- introducerea unor mecanisme de evaluare și creștere a calității îngrijirilor furnizate: chestionar de satisfacție al pacienților, personalului, indicatori clinici de performanță.

Ex. de activități pentru îmbunătățirea calității serviciilor oferite astmaticilor la nivelul cabineteloe MF

Obiectiv	Activități implicate	Metode
Servicii de calitate pt toți astmaticii de pe lista MF	Organizarea unui registru de astm la nivelul cabinetului	• Definirea tip de registru (preferabil electronic) • Definirea rubricilor importante • Stabilirea modalităților prin care registrul sprijină organizarea de vizite planificate și auditul intern al activității (remindere, etc) • Stabilirea unei proceduri de menținere la zi a registrului • Stabilirea de tipuri de acțiuni pentru pacienții astmatici care nu se prezintă la vizite de control • Educația personalului responsabil
	Definirea unui inventar al resurselor disponibile în comunitate pentru îngrijirea astmaticului	• Identificarea tuturor resurselor din sistemul de sănătate și comunitate care pot fi accesate pentru satisfacerea diferitelor tipuri de nevoi în îngrijirea astmaticului
	Definirea unei rețele de îngrijire a astmaticilor	• Stabilirea de relații cu alți specialiști (pneumolog, alergolog, servicii de radiologie, spirometrie etc) • Stabilirea de reguli de comunicare în cadrul rețelei

Consultații standardizate	Definirea tipurilor de consultații, echipmentului și personalului implicat	• Definirea conținutului consultației: diagnostic, de urmărire, educațională etc • Stabilirea echipamentului, formularelor necesare • Definirea rolurilor în echipă • Educația personalului pt îndeplinirea rolurilor respective
	Dezvoltare și promovare a serviciului de educație a astmaticului	• Dezvoltare de materiale educaționale adaptate (vârste, etc) • Formarea specifică a personalului în ateliere speciale • Promovarea de către organiz. MF a noului tip de serviciu în contractul cu CNAS
Adoptarea de mecanisme de creștere a calității	Dezv. unei proceduri de audit intern al activității vizând pacientul cu astm	• Stabilirea mesajelor cheie considerate important a fi implementate (pe baza ghidului de astm) • Definirea de criterii, indicatori pt auditul intern • Monitorizarea periodică a indicatorilor

Monitorizarea continuă a astmaticului trebuie să se facă într-un cadru planificat, prin vizite planificate, al căror conținut este standardizat cu ajutorul unor fișe de evaluare-monitorizare cu conținut tip.

Planificarea vizitelor se face urmărind intrările și ieșirile pacienților și conținutul îngrijirilor acordate astmaticului, așa cum rezultă ele din registrul de cronici.

Registrul de cronici informatizat trebuie să genereze atenționări (remindere) periodice privind pacienții ce necesită a fi chemați pentru monitorizare.

O componentă esențială în îngrijirea astmaticului trebuie să fie educația acestuia în vederea obținerii unor deprinderi adecvate pentru participarea la automonitorizarea și auto-implicarea responsabilă în managementul propriei afecțiuni.

Anexa 9

EXEMPLU MODEL FIȘĂ EVALUARE/MONITORIZARE ÎN ASTM

Date de identificare				
Nume Prenume		**Nume Pneumolog**		
CNP		**Data Dg de astm**		
Telefon		**Tel serv urgență**		
Alergii			**Testare alergene: Data**	
Alergii la Me				
Factori declanșatori				
Motive prezentare		**Me curenta**	Nume Me	Doza
T, W, D, CT – Nr de zile cu simptome/s ăpt. ☐		**CSI**		
T, W, D, CT – Nr de nop ți cu simptome/săpt. ☐		**BADSA**		
Nr de zile în care s-au folosit BADSA/săpt. ☐				
Nr de zile în care simptomele au infl. nivelul de activitate/săpt. ☐		**Combinații**		
		Teofiline		
		AL		
PeackFlow monitorizare	**Personal Best**	**Val așteptată**	**Azi în cabinet**	**Minima recentă**
Istoric DE LA ULTIMA VIZIT Ă		**Auto-evaluare**	**De la ultima vizită considerați că ?**	
Ultima vizită la pneumolog	Data:	**AB e bine controlat? DA NU**		
		Au existat schimbări în mediul înconjurator?: DA NU		
Ultima vizită la UPU	Data:	acasă, școală, serviciu		
Ultima spitalizare	Data:	**ES ale Me?**		
Ultima vizită la domiciliu	Data:	**Nr doze de BADSA/zi - media ultimelor 4S**		
Nr zile lipsă școală/ serviciu		**Medicamentele sunt administrate regulat?**		
Nr exacerbări ult. 6-12 L		**Nr cure Prednison în ultimele 6-12 L**		
Treziri nocturne?				
Istoric Respirator	**Prematur**	**BPOC**	**VSR**	**Vârsta prima criză**
Istoricul episodului actual	Profilul episodului actual:	**Factori declanșatori, durata episodului, trat administrat, răspuns etc**		
Ex fizic	**Temperatura**	**AV**	**TA**	**Nr Respir/min**
	Ht	**Nr Lc**		
Ex. general				

Ex. pulmonar				
MV Clar	**Da**	**Nu: Raluri**		
Wheezing	**Da**	**Nu**		
Proastă ventilaţie?	**PEF**			
Inspir/Expir N	**Prelungit**			
Sm retracţie:	**Fără**	**Uşoară**	**Moderată**	**Severă**
ORL:			**Sinusuri**	**Urechi**
Cord **Abd** **GI** **M skel** **Neuro**				
	Incadrarea pacientului		**Controlat**	
	Astm Intermitent	**Astm Persistent**	**Parţial controlat**	
			Necontrolat	
Decizie terapeutică	**Step Down**	**Step Up**		
Schimbarea tratamentului	**Da**	**NU**		

Clasa	**Nume medicament**	**Doze**	**Mod adm**	**Observaţii**
BADSA				
CSI				
BADLA				
Combinaţii				
Teophiline				
AL				
Ipratropium				
Alte medicamente b asociate				
Status vaccinal	**Data efectuării**	**Risc/beneficii discutate**	**Semnătura**	
Antigripal				
Checklist educaţia pacientului		Tehnica inhalării		
Date gen despre astm		**Planul de automonitorizare**		
Date fumat/mediu		**Parteneriat cu scoala**		
PFM		**Siguranţa**		
Folosirea spacer, MDI		**Altele**		
Planul de intervenţie în astm		**Pliante**		
Urmărire	**Severitate**	**Interv recomandat**	Interval ales	
	AB intermitent	6-12 luni		
	AB persistent controlat	3-6 luni		
	AB persistent parţial controlat	1-3 luni		
	AB persistent necontrolat	1-3 luni		
Data Vizita următoare				
BT consult specialitate	**Da/Nu Unde**			

Anexa 10

EXEMPLU MODEL FIŞA DE MONITORIZARE A ASTMATICULUI

Vârsta

Alergii la Me

Fact risc **Animale** **Praf/mucegai** **Acarieni** **Alţii**

Pneumolog/Telefon

La fiecare vizită	**Data**	**Data**	**Data**	**Data**	**Data**	**Data**
Simptomatologie/severitate						
Simptome diurne/Frecv. ultimele 2 săpt						
Simptome nocturne/Frecv ultima lună						
Nr zile cu Me tip *reliever* ultima săpt						
Nr zile cu simpt. ce interferă cu activ curentă						
Data ultim atac/exacerbare						
Nr zile lipsă de la şcoală, servici/u L						
Nr zile spitalizare ultimele 6 L						
Nr vizite la Urgentă în ultimele 6 L						
Ex fizic						
G/I						
TA						
Temp						
Frecv. resp						
Ex. pulmonar						
Nas/gât/urechi						
PF max la vizită						
Spirometrie						
VEMS						
Trigeri exacerbari actuale						
Fumător						
Medicatie/tip/doza/ritm						
BADSA						
Anticolinergic						
CSI						
Combinatii						
AL						
Teofiline						
CSO						
Antibiotic						
Adjuvant renuntare la fumat						
Vaccin antigripal						
Alte Me						
Aderenta la tratament						
Trimitere						
Consult pneumologic						
Spirometrie						
Consult alergologic						
Consult ORL						
Educatia pacient						
PFmetru						
Tehnica inhalatorie						
Planul de intervenţie în astm						

Anexa 11.

MESAJE EDUCAȚIONALE CHEIE PENTRU PACIENT

Aspecte relevante legate de astm	Diferența dintre căile aeriene ale unui pacient cu și fără astm; rolul inflamatiei
	Ce se întâmplă într-o «criză» de astm
Rolul medicatiei Me de Control	Prevenție; nu ameliorează criza; necesită adm. zilnică
Me de Salvare	Efect rapid; cupează criza; nu efect pe termen lung; adm. > 2 z/S indicator de control inadecvat
Abilități practice	Adm. corectă a medicației - Tehnica utilizare dispositive inhalatorii: pMDI, spacer, nebulizator
	Măsuri de evitare a expunerii la factori declanșatori
	Automonitorizarea astmului - evaluarea nivelului de control - monitorizarea simptomelor și a PEF - recunoașterea simptomelor și semnelor unei exacerbări
	Cum să folosească Planul de Intervenție în Astm
	Cum să decidă a recurge la nivelul adecvat de îngrijire

EDUCAȚIA PACIENTULUI - CONȚINUTUL VIZITELOR

Evaluare	Informații	Abilități practice
La vizita inițială		
În obiectiv:	**Explicați în limbaj adecvat**	**Explică/demonstrează**
Scopul vizitei	Astm e o b cr, cu substrat inflam, brconstricție, simptome	Tehnica utilizării dispozitivelor inhalatorii, spacer Verifică performanța pacientului
Nivelul de control al astmului	Definiția controlului	Abilități de monitorizare a bolii
Obiective individuale pt tratamentul pacientului	2 tipuri de medicație și rolul lor	Abilități în utilizarea planului terapeutic
Medicație	Pacientul va aduce medicația la fiecare vizită	
Calitatea vieții	Oferă nr. telefon; definește clar în ce situații pacientul cere ajutor	
La prima vizita de evaluare		
În obiectiv:	**Explicați în limbaj adecvat**	**Explică/demonstrează**
Scopul vizitei	2 tipuri de medicație și rolul lor	Tehnica utilizării unui PFmetru
Nivelul de control al astmului	Pacientul va aduce medicația la fiecare vizită	Corectează la nevoie tehnica utiliz dispozitivelor inhalatorii, spacer
Obiective individuale pt tratamentul pacientului	Despre automonitorizarea afecțiunii	Reevaluează nivelul de control, răspunsul la tratament și utilizarea planului de tratament
Medicație		
Calitatea vieții		
Vizite de reevaluare		
În obiectiv: Scopul vizitei	**Explicați în limbaj adecvat** Despre automonitorizarea afecțiunii	**Explică/demonstrează** Tehnica utilizării unui PFmetru
Nivelul de control al astmului	Despre strategii eficace de evitare a diverșilor *triggeri* Cum să identifici Cum să controlezi în mod eficient Strategie de renunțare la fumat	Corectează la nevoie tehnica utiliz dispozitivelor inhalatorii, spacer
Obiective individuale pt tratamentul pacientului		Reevaluează nivelul de control, răspunsul la tratament și utilizarea planului de tratament
Medicație		
Calitatea vieții		

Anexa 12

PLAN DE INTERVENȚIE-AUTOMONITORIZARE ÎN ASTM

(Traducere și adaptare după materialul «Astma Action Plan» dezvoltat de National Heart, Lung and Blood Institute)

Plan de intervenție în astm

Pentru:_____ Data: _____

Doctor _____ Nr. telefon doctor: _____Nr. telefon în caz de urgențe: **112**

ZONA VERDE

Mă simt bine

- Fără tuse, wheezing, respirație dificilă sau senzație de apăsare în piept în timpul zilei sau noaptea
- Pot efectua activitățile de zi cu zi

Și, dacă este folosit un peakflowmetru,

Peak flow: mai mare de _____
(80 % sau mai mult din cea mai bună valoare a mea)
Cea mai bună valoare a mea este: _____

Aceste medicamente se iau pe termen lung pentru a controla evoluția bolii

Medicament	Cât se ia	Când se ia

Inainte de efort fizic se ia: ❑_____ ❑2 sau ❑4 pufuri _____ 5 până la 60 minute înainte

ZONA GALBENA

Astmul s-a agravat

- Tuse, wheezing, senzație de apăsare în piept, respirație dificilă, sau
- Mă trezesc noaptea din cauza astmului, sau
- Pot efectua câteva din treburi, dar nu toate

- Sau -

Peak flow: _____ până la _____
(între 50% și 75% din cea mai bună valoare a mea)

Primul pas

Adaug un medicament de criză, cu efect rapid și iau în continuare medicamentele din zona verde. Iau un beta2-agonist cu efect rapid:

_____ ❑2 sau ❑4 pufuri, la fiecare 20 de minute, până la 1 oră.
❑nebulizator, 1 dată

Pasul doi

Dacă simptomele (și peakflow, când este măsurat) se întorc în zona verde după 1 oră de tratament :

❑ continui monitorizarea să fiu sigur că rămân în Zona verde

- sau -

Dacă simptomele (și peakflow, când este măsurat) nu revin în zona verde după 1 oră de tratament:

❑ Iau _____: ❑2 sau ❑4 pufuri ❑nebulizator
(un beta2-agonist cu efect rapid)

❑ Adaug _____, mg pe zi timp de _____ (3-10) zile;
(corticosteroid oral)

❑ sun doctorul ❑înainte/ ❑în decurs de ____ ore, după ce am luat corticosteroidul oral.

ZONA ROȘIE

Urgență

- Respirație dificilă, sau
- Medicamentele de urgență nu au ajutat,
- Nu pot face nici una din activitățile obișnuite, sau
- Persistă agravarea simptomelor peste 24 de ore

- Sau -

Peak flow: mai mic de _____
(50% din cea mai bună valoare a mea)

Iau acest medicament:

❑ _____ ❑4 sau ❑6 pufuri ❑nebulizator
(un beta2-agonist cu efect rapid)

❑ _____ mg
(corticosteroid oral)

Apoi sun IMEDIAT doctorul. Merg la spital sau sun la urgențe dacă:

❑ Încă sunt în Zona roșie după 15 minute și
❑ Nu am putut contacta doctorul.

SEMNE DE PERICOL

- **Dificultăți la mers sau la vorbit din cauza respirației dificile**
- **Buzele sau unghiile se albăstresc**
- **Iau ❑4 sau ❑6 pufuri din medicamentul de criză ȘI**
- **Merg la spital sau chem Salvarea la numărul 112 ACUM!**

Anexa 13
DISPOZITIVE INHALATORII (MATERIALE PRINTABILE PENTRU PACIENȚI)

Administrarea pe cale inhalatorie a medicației antiastmatice are următoarele avantaje:

- permite relizarea de concentrații mari de medicament în căile aeriene
- efect terapeutic rapid și la doze mult mai mici comparative cu administrarea pe ale căi.
- efecte secundare sistemice minime.

Dispozitivele cel mai frecvent folosite în acest scop sunt:

- **dispozitive de inhalare**
  1. **Dispozitivul inhalator dozat presurizat** (pMDI =) – spray-ul
  2. **Dispozitivele inhalatorii cu pulbere uscată (DPI)**
     - dispozitiv tip **turbohaler**
     - dispozitiv tip **diskhaler**
- **spacer-ul** (camera de expansiune, camera de inhalație)
- **nebulizatorul** (aparatul de aerosoli)[1 2,3]

Recomandarea unui anumit tip de dispozitiv va ține cont de vârsta și abilitățile pacientului de utilizare a dispozitivului respectiv:

- copiii sub 2 ani trebuie să utilizeze pMDI cu spacer și mască bucală sau un nebulizator;
- copiii între 2 și 5 ani trebuie să utilizeze pMDI presurizat cu spacer sau, la nevoie, un nebulizator;
- dispozitivele de inhalare cu pudră uscată sunt recomandate pacienților care nu tolerează gazul propulsor din spray-uri și celor care nu pot utiliza corect MDI; necesită un efort inspirator care poate fi dificil în crizele severe și pentru copiii sub 5 ani;
- pacienții peste 5 ani care au dificultăți în utilizarea MDI presurizat trebuie să utilizeze MDI cu spacer, un dispozitiv de inhalare cu doze măsurate declanșate de respirație, dispozitiv de inhalare cu pudră uscată sau nebulizator.
- pacienții cu crize severe trebuie să utilizeze MDI cu spacer sau un nebulizator[3] .

Cele mai frecvente erori tehnice sunt:

- necoordonarea inspirului cu activarea dozatorului (MDI)
- nu se agită dozatorul înaintea folosirii
- expir incomplet înaintea activării dozatorului
- inspir incomplet și prea rapid
- poziționarea incorectă a dozatorului
- nu se respectă apnee postinhalație. [3]

a. Dispozitivul inhalator dozat presurizat + pMDI

- propulsarea medicamentului se foloseste cu ajutorul unui gaz sub presiune.
- este recomandat pacienților peste 5 ani
- la pacienții sub 5 ani sau la cei care au dificultăți de administrare se recomandă atașarea spray-ului la un spacer.

Tehnica corectă de utilizare a inhalatorului

Scoateți capacul și țineți inhalatorul în poziție verticală cu dozatorul în jos.

1. agitați inhalatorul de 3-4 ori (altfel soluția nu se omogenizează).
2. Expirați profund cu capul pe spate.
3. Puneți spray-ul între buze, cu buzele bine lipite de flacon;
4. Începeți să inspirați lent și profund și imediat ce ați început inspirul, apăsați o singură dată.
5. Continuați inspirul până la capăt.
6. Rețineți aerul în plămân timp de 10 secunde pentru a permite depunerea medicamentului în bronșii.
7. Expirați lent pe nas
8. Repetați pufurile conform prescripției, după 1 minut[3,4]

Cele mai frecvente greșeli sunt:

- necoordonarea inhalării cu apăsarea - în acest caz aerosolii ajung în gât și nu mai ajung în bronhii
- lipsa scuturării flaconului
- lipsa reținerii aerului după inspir - aerosolii vor fi eliminați în mare parte prin expir.[2,3]

Inhalatoarele trebuie curățate des pentru a preveni depunerile care obstrucționează pulverizatorul.

b. Spacer-ul *Volumaticul, baby-halerul

Este un dispozitiv din plastic care are la un capăt un orificiu la care se poate adapta spray-ul, iar la celalat capăt are o piesă bucală.[2]

Reține medicamentul în interior timp suficient că să poată fi inhalat cu una sau două inspirații adânci.[3]

Prezintă avantajul că nu mai necesită sincronizarea inspirului cu apăsarea pe spray.[2]

Modul de utilizare

1. Scuturați bine dispozitivul inhalator presurizat (sprayul).
2. Atașați inhalatorul la spacer.
3. Apăsați inhalatorul. Astfel, o doză de medicament va fi eliberată în spacer.
4. Expirați profund
5. Prindeți piesa bucală a spacerului în gură și inspirați lent și profund (înlocuirea piesei bucale cu o mască facială poate fi utilă la copiii mici).
6. Rețineți aerul câteva secunde (10 secunde), apoi expirați. Repetați treptele 4, 5 și 6 de două ori.

Dacă medicul v-a prescris o doză de 2 pufuri, păstrați între ele timpul indicat și repetați punctele 3-6. [2,3,4]

Dimensiunile spacer-ului trebuie să crească odată cu creșterea dimensiunilor plămânului la copii [3].

Camera de inhalație ar trebui curățată lunar prin spălare cu detergent și uscare la aer. Înlocuirea lor se va face după 6 luni – 1 an de folosire.[2]

c. DISPOZITIVUL TIP TURBOHALER

Modul de utilizare:

1. deșurubați capacul de protecție;
2. țineți dispozitivul vertical, în mîna stângă;
3. cu mâna dreaptă răsuciți inelul colorat aflat la baza turbohalerului spre dreapta, 15-20 grade, apoi spre stânga, până auziți un ,,clic";

4. treceți dispozitivul în poziție orizontală;
5. dați aerul afară din plămâni;
6. lipiți buzele de vârful dispozitivului și inspirați profund;
7. țineți respirația 10 secunde, după care reluați o respirație normală.
8. ștergeți turbohalerul și înșurubați capacul protector[2]

! O fereastră laterală vă anunță, prin apariția unei benzi roșii, când ajungeți la ultimele doze[2].

d. DISPOZITIVELE TIP „DISKHALER"

Modul de utilizare:

1. țineți dispozitivul cu mâna stângă, în poziție orizontală;
2. cu mâna dreaptă împingeți clapeta capacului de protecție; veți vedea o a doua clapetă și un orificiu ovalar de inhalație (piesa bucală);
3. împingeți până la capăt clapeta a doua, care armează aparatul;
4. lipiți buzele în jurul piesei bucale și inhalați profund;
5. blocați respirația timp de 10 secunde, apoi reluați o respirație normală;
6. închideți dispozitivul tragând simultan cele două clapete[2].

e. APARATELE DE AEROSOLI (NEBULIZATOARELE)

Administrarea medicației sub formă de aerosoli este foarte eficientă, indiferent de gradul obstrucției bronșice, pentru că nu este necesar să faceți eforturi de sincronizare a respirației și pentru că nu trebuie să aveți o anumită forță inspiratorie[2].

Aparatele de aerosoli transformă soluțiile medicamentoase în vapori fini care sunt inhalați cu ajutorul unei măști speciale sau printr-o piesă bucală[2].

Durata de inhalare pentru o doză trebuie să fie de 10 – 15 minute (în acest scop se adaugă deseori 1 – 2 ml de ser fiziologic).

Alegerea unora sau altora dintre dispozitive ține de ușurința utilizării și de preț.

*Vezi , *sectiunea sursă pt pacienți și medici, pt dispozitive, ale site-ului GINA*

8. Bibliografie

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;**336**:924-6.

2. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guideline Network. British Guideline on the Management of Asthma. http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html. 2008. Ref Type: Electronic Citation

3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.com . 2008. Ref Type: Electronic Citation

4. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm . 2007. Ref Type: Electronic Citation

5. Pekkanen J,.Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999;**14**:951-7.

6. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP *et al*. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur Respir J* 2001;**17**:214-9.

7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A *et al*. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;**26**:319-38.

8. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R *et al*. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;**26**:948-68.

9. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST *et al*. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;**126**:1875-82.

10. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP *et al*. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2002;**165**:1480-8.

11. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2000;**162**:490-6.

12. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C *et al.* Bronchodilator responsiveness in patients

with COPD. *Eur Respir J* 2008;**31**:742-50.

13. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002;**121**:1051-7.

14. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D *et al.* Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;**25**:986-91.

15. Nunn AJ,.Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ* 1989; **298**:1068-70.

16. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;**47**:162-6.

17. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am.J Respir Crit Care Med.* 1995;**151**:1320-5.

18. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am.Rev Respir Dis.* 1991;**143**:323-30.

19. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG *et al.* Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2000;**161**:309-29.

20. Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001;**119**:1001-10.

21. Brand PL, Postma DS, Kerstjens HA, Koeter GH. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. The Dutch CNSLD Study Group. *Am.Rev Respir Dis.* 1991;**143** :916-21.

22. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin.Immunol.* 1992;**89**:23-30.

23. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am.J Respir Crit Care Med.* 2003;**167**:371-8.

24. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B *et al.* Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;**21**:1050-68.

25. Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997;**52**:498-501.

26. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;**57**:178-82.

27. James AL, Finucane KE, Ryan G, Musk AW. Bronchial responsiveness, lung mechanics, gas transfer, and corticosteroid response in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1988;**43**:916-22.

28. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am.J Respir Crit Care Med.*2004;**170**:426-32.

29. Colice GL, Burgt JV, Song J, Stampone P, Thompson PJ. Categorizing asthma severity. *Am.J Respir Crit Care Med.* 1999;**160**:1962-7.

30. Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH *et al.* Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin.Immunol.* 2007;**120**:396-402.

31. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P *et al.* Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2003; CD001117.

32. Feder G, Griffiths C, Highton C, Eldridge S, Spence M, Southgate L. Do clinical guidelines introduced with practice based education improve care of asthmatic and diabetic patients? A randomised controlled trial in general practices in east London. *BMJ* 1995;**311**:1473-8.

33. Pinnock H, Bawden R, Proctor S, Wolfe S, Scullion J, Price D *et al.* Accessibility, acceptability, and effectiveness in primary care of routine telephone review of asthma: pragmatic, randomised controlled trial. *BMJ* 2003;**326**:477-9.

34. Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD. A randomized clinical trial of peak flow versus symptom monitoring in older adults with asthma. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2006;**174**:1077-87.

35. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K *et al.* Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N.Engl.J Med.* 1994;**330**:1329-34.

36. Gibson PG,.Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;**59**:94-9.

37. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P *et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:1715-21.

38. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N.Engl.J Med.* 2005;**352**:2163-73.

39. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am.J Respir Crit Care Med.* 1999;**159**:1043-51.

40. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N.Engl.J Med.* 1995;**332**:133-8.

41. Cook DG,.Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;**54**:357-66.

42. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakketeig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr.Allergy Immunol.* 1999;**10**:89-95.

43. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am.J Respir Crit Care Med.* 1999;**159**:403-10.

44. Jaakkola JJ,.Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am.J Public Health* 2004;**94**:136-40.

45. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;**127**:502-8.

46. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA *et al*. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;**58**:833-43.

47. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO *et al*. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;**360**:901-7.

48. Kramer MS,.Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2006;**3**:CD000133.

49. Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr.Allergy Immunol.* 2005;**16**:193-200.

50. Garcia-Marcos L, Suarez-Varela MM, Canflanca IM, Garrido JB, Quiros AB, Lopez-Silvarrey VA *et al*. BCG immunization at birth and atopic diseases in a homogeneous population of Spanish schoolchildren. *Int Arch.Allergy Immunol.* 2005; **137**:303-9.

51. Mohrenschlager M, Haberl VM, Kramer U, Behrendt H, Ring J. Early BCG and pertussis vaccination and atopic diseases in 5- to 7-year-old preschool children from Augsburg, Germany: results from the MIRIAM study. *Pediatr.Allergy Immunol.* 2007;**18**:5-9.

52. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am.J Respir Crit Care Med.* 1994;**149**:1442-6.

53. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S *et al*. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin.Immunol.* 2003;**111**:169-76.

54. van den BL, van Knapen L, de Vries MP, Jansen M, Cloosterman S, van Schayck CP. Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bedcovering system in asthmatic mite-sensitive patients. *J Allergy Clin.Immunol.*2004;**114**:858-62.

55. Gotzsche PC,.Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008;**63**:646-59.

56. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;**27**:615-26.

57. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;**57**:226-30.

58. Gallefoss F,.Bakke PS. Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics? *Patient.Educ.Couns.* 2003;**49**:91-7.

59. Tonnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, Wennike P, Bremann L, Westin A *et al*. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine.Tob.Res.* 2005;**7**:139-48.

60. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N.Engl.J Med.* 2001;**345**:1529-36.

61. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma.

Cochrane.Database.Syst.Rev 2008;CD000364.

62. Hanania NA, Sockrider M, Castro M, Holbrook JT, Tonascia J, Wise R *et al*. Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin.Immunol.* 2004;**113**:717-24.

63. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;**320**:827-32.

64. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2003;CD001496.

65. Blackhall K, Appleton S, Cates CJ. Ionisers for chronic asthma. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2003;CD002986.

66. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2003;CD001186.

67. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin.Exp.Allergy* 2001;**31**:1392-7.

68. Ragusa FV, Passalacqua G, Gambardella R, Campanari S, Barbieri MM, Scordamaglia A *et al*. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 10-year experience. *J Investig.Allergol.Clin.Immunol.* 1997;**7**:151-4.

69. Ragusa VF,.Massolo A. Non-fatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20-year experience comparison of two 10-year periods. *Eur Ann.Allergy Clin.Immunol.* 2004;**36**:52-5.

70. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;**61**:1162-72.

71. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L *et al*. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol.Assess.* 2001;**5**:1-149.

72. Walters EH,.Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment. *Cochrane. Database. Syst.Rev* 2003;CD001285.

73. Pharmacological management of asthma Evidence table 4.1: Inhaled short acting beta 2 agonists. http://www.sign.ac.uk/guidelines/ published/ support/guideline63/table4.1.html . 2008.Ref Type: Electronic Citation

74. Pharmacological management of asthma Evidence table 4.3a: Long acting B2 agonists in exercise induced asthma. http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/ table4.3a.html. 2009. Ref Type: Electronic Citation

75. Pharmacological management of asthma Evidence table 4.3d: Leukotriene receptor antagonists in exercise induced asthma. http:// www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/ guideline63/ table4.3d.html . 2009. Ref Type: Electronic Citation

76. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K *et al*. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2001;**164**:1392-7.

77. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV *et al*. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;**361**:1071-6.

78. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane.Database. Syst.Rev* 2005;CD002738.

79. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane.Database. Syst.Rev* 2008;CD003135.

80. Pharmacological management of asthma Evidence table 4.7: High dose step-down. http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.7.html . 2009. Ref Type: Electronic Citation

81. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;**60**:282-7.

82. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary care management of asthma in adults. Newcastle upon Tyne: University of Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research, 1999.

83. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N.Engl.J Med.* 1999;**340**:197-206.

84. Barnes NC,.Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000;**55**:478-83.

85. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L *et al*. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin.Immunol.* 2000;**105**:1123-9.

86. Pharmacological management of asthma Evidence table 4.4c: Inhaled corticosteroid vs leukotriene receptor antagonists. http:// www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/ table4.4c.html. 2009. Ref Type: Electronic Citation

87. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin.Exp.Allergy* 2001;**31**:616-24.

88. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB *et al*. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr.Med.Res.Opin.* 2004;**20**:1549-58.

89. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M *et al*. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am.J Respir Crit Care Med.* 1998; **157**:1187-94.

90. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP *et al*. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;**117**:708-13.

91. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med.* 2002;**96**:432-8.

92. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann.Allergy* 1990;**64**:241-57.

93. Pharmacological management of asthma Evidence table 4.11b: Add-on drugs for inhaled steroids: Long acting or oral B2 agonists.http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/ table4.11b.html . 2009. Ref Type: Electronic Citation

94. Lalloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B *et al.* Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003;**123**:1480-7.

95. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2000;**161**:996-1001.

96. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H *et al.* Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann.Intern.Med.* 2008;**149**:33-42.

97. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y *et al.* Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2005;**171**:129-36.

98. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr.Med.Res.Opin.* 2004;**20**:1403-18.

99. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T *et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;**129**:246-56.

100. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S *et al.* Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;**26**:819-28.

101. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma

exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;**368**:744-53.

102. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I *et al*. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am.J Respir Crit Care Med.* 1999;**160**:1862-8.

103. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG *et al*. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;**58**:211-6.

104. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V *et al*. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;**58**:204-10.

105. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K *et al*. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin.Immunol.* 2000;**106**:1088-95.

106. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW *et al*. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;**120**:423-30.

107. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M *et al*. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med.* 2003;**97**:234-41.

108. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T *et al*. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;**327**:891.

109. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N.Engl.J Med.* 1997;**337**:1412-8.

110. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane.Database.Syst. Rev* 2000;CD001281.

111. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ *et al*. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerba-

tions of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N.Engl.J Med.* 1997;**337**:1405-11.

112. Powell H,.Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med.J Aust.* 2003;**178**:223-5.

113. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA *et al*. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2004;**170**:836-44.

114. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am.J Respir Crit Care Med.* 2007;**175**:235-42.

115. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2000;CD002160.

116. Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. Brittle asthma. *Paediatr.Respir Rev* 2004;**5**:40-4.

117. Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2000;CD002738.

118. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J *et al*. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;**60**:309-16.

119. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, Ware SI, Xuan W, Salome CM *et al*. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;**16**:226-35.

120. Bateman ED, Clark TJ, Frith L, Bousquet J, Busse WW, Pedersen SE. Rate of response of individual asthma control measures varies and may over-estimate asthma control: an analysis of the goal study. *J Asthma* 2007;**44**:667-73.

121. Pearson MG, Spence DP, Ryland I, Harrison BD. Value of pulsus paradoxus in assessing acute severe asthma. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *BMJ* 1993;**307**:659.

122. Emerman CL,.Cydulka RK. Effect of pulmonary function testing on the management of acute asthma. *Arch.Intern.Med.* 1995;**155**:2225-8.

123. Brenner B,.Kohn MS. The acute asthmatic patient in the ED: to admit or discharge. *Am.J Emerg.Med.* 1998;**16**:69-75.

124. Carruthers DM,.Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax* 1995;**50**:186-8.

125. Rodrigo GJ, Rodriquez VM, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO2 and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;**124**:1312-7.

126. Inwald D, Roland M, Kuitert L, McKenzie SA, Petros A. Oxygen treatment for acute severe asthma. *BMJ* 2001;**323**:98-100.

127. Douglas JG, Rafferty P, Fergusson RJ, Prescott RJ, Crompton GK, Grant IW. Nebulised salbutamol without oxygen in severe acute asthma: how effective and how safe? *Thorax* 1985;**40**:180-3.

128. McFadden ER, Jr. Critical appraisal of the therapy of asthma—an idea whose time has come. *Am.Rev Respir Dis.* 1986;**133**:723-4.

129. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2001;CD002988.

130. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane.Database. Syst.Rev* 2006;CD000052.

131. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan MD. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. *Eur Respir J* 1999;**13**:290-4.

132. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2001;CD002178.

133. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2007;CD000195.

134. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2001; CD001740.

135. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M *et al*. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern.Med.* 2000;**39**:794-7.

136. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, Davies S, Cooke NJ. A comparison of 'abruptly stopping' with 'tailing off' oral corticosteroids in acute asthma. *Respir Med.* 1995;**89**:101-4.

137. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;**341**:324-7.

138. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann.Emerg.Med.* 1999;**34**:8-18.

139. Rodrigo GJ,.Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;**60** :740-6.

140. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane. Database.Syst.Rev* 2000;CD002742.

141. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2000;CD001490.

142. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J *et al.* Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest* 2005;**128**:337-44.

143. Graham VA, Milton AF, Knowles GK, Davies RJ. Routine antibiotics in hospital management of acute asthma. *Lancet* 1982;**1**:418-20.

144. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N.Engl.J Med.* 2006;**354**:1589-600.

145 Trifan Al. Informare-educare-comunicare. Viata Medicala 2006; 48:1.

146 Nocon-A; Booth-T; The Social Impact of Asthma; Family Practice1991 Vol. 8, No. 1, 37-41

147 Smith-Laurie Childhood Asthma: Diagnosis and Treatment JNCurr. Probl Pediatr. Aug1993 23: 271-305

148 Ciofu-E, Ciofu-C *Pediatrie, Editura Medicala pg 139-151*

149 Phelan-Peter-D, Robertson-Colin-F, Olinsky-Antony The Melborn Asthma Study: 1964-1999 JN: J-Allergy-clin_imunol. 2002 Feb. 109920: 189-94

150 Standardized lung function testing . Official statement of the European Respiratory Society. . European Respiratory Journal 1993;16: 1-100

151 Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. Clin Rev Alergy Immunology 2003; 24:19-26.

152 James T. Allergy Testing . American Family Physician , volume 66, no.4, august 2002.

153 D. G. Tinkelman, D. Price, R. Nordye, RJ Halbert, S. Isonaka . Symptom-based Questionnnaire for differentiating COPD and Asthma. Respiration 2006;73:296-305.

154 K. Toren, J. Brisman, B Jarvholm. Asthma and asthma – like symptoms în adults assessed by questionnaires. A literature review. Chest 1993;104; 600-608.

155 Institute for Clinical Systems Improvement, Diagnosis and Management of Asthma, Ghidul ICSI 2008

156 North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary management care of asthma în adults. Newcastle upon Tyne:: University of Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research;1999.

157 Carlsen CKL SS, Kamin W, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate în very young children with persistent asthma symptoms. Respir Med 2005;99(11):1393-402.

158 Teper AM CA, Kofman CD, et al. Effects of inhaled fluticasone propionate în children less than two years old with recurrent wheezing. Pediatr Pulmonol 2004;37(2):111-5.

159 Teper AM KC, Szulman CA, et al. Fluticasone improves pulmonary function în children under 2 years old with risk factors for asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(6):587-90.

160 Bisgaard H AD, Milanowski J, et al. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate în children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. Pediatrics 2004;113(2):e87-94.

161 Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4c: inhaled corticosteroids vs. leukotriene receptor antagonists. Edinburgh: SIGN; 2002: available from url: http://www.sign.ac.uk/published/support/gudeline63/ index.html

162 Hodges IGC, Netherway TA. Once daily fluticasone propionate is as effective as twice-daily treatment în stable, mild-to-moderate, childhood asthma. Clin Drug Invest. 2005;25(1): 13-22.

163 Jones A, Fay JK, Burr M, et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism în asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

164 Ellis EF. Theophylline toxicity. J Allergy Clin Immunol 1985;76(2 pt 2):297-301.

165 Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of Unyphil, Salbutamol, and their combination în asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(2 pt 1):325-32.

166 Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high-dose beclomethasone dipropionate on the hypotalamo-pituitary-adrenal axis function. Thorax 1993;48(3):233-8.

167 Cates CC, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Sys Rev 2003(3):CD000052.

168 Turner MO, Patel A, Ginsburg S, Fitzgerald JM. Bronchodilator delivery în acute airflow obstruction. A meta-analysis. Arch Intern Med 1997;157(15):1736-44.

169 Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. A pocket Guide for Physicians and Nurses. Revised 2006

170 Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women în the United States: estimates from national health surveys. *Ann.Epidemiol.* 2003; 13:317-24.

171 Rey E,.Boulet LP. Asthma în pregnancy. *BMJ* 2007;334:582-5.

172 Nelson-Piercy C. Asthma în pregnancy. *Thorax* 2001;56:325-8.

173. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 2005;106:1046-54.

174. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W *et al.* Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2003;112:283-8.

175. Minerbi-Codish I, Fraser D, Avnun L, Glezerman M, Heimer D. Influence of asthma în pregnancy on labor and the newborn. *Respiration* 1998;65:130-5.

176. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A *et al.* Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230.

177. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.

178. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur.Respir.J.* 2005;25:731-50.

179. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet.Gynecol.* 2003;102:739-52.

180. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W *et al*. Spirometry is related to perinatal outcomes în pregnant women with asthma. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2006;194:120-6.

181. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2005;115:34-46.

182. Puddu,-M; Tafforeau,-J; L'Asthme et la Pollution de l'air; Service d'Epidemiologie, 2003, Bruxelles(Belgique); Institut Scientifique de la Sante Publique, IPH /Epi Reports Nr. 2003-012 No de depot: D/2003/2505/23

183. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T,Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases în primary care. Primary Care Respiratory Journal 2006;15: 20-34.

184. King-m-E; Monnino-D-M; Holguin-P; Risk factors for asthma incidence. A review of recent prospective evidence; Panminerva Med 2004; 46: 97-111

185. Smith-Laurie; Childhood Asthma: Diagnosis and Treatment; JNCurr.Probl. Pediatr. Aug;1993; 23: 271-305

186. Nafstad-P; Mgnus-P; Jaakkola-JJ; Early respiratory infections and childhood asthma; JN: Pediatrics. 2000 Sept; 106 (3): E 38

187. Puget Sound Clean Air Agency-Working together for clean air-What is Air Pollution. About our common pollutants-"The Dirty Six"

188. Anderson, H R; de Leon, A Ponce; Bland, J M; Bower, J S; Emberlin, J; Strachan, D P, Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma în London 1987-92 ; Thorax:Volume 53(10)October 1998pp 842-848

189. Feo Brito, F; Mur Gimeno, P; Martínez, C; Tobías, A; Suárez, L; Guerra, F; Borja, J. M; Alonso, A. M; Air pollution and seasonal asthma during the pollen season. A cohort study în Puertollano and Ciudad Real (Spain); Allergy, , Volume 62, Number 10, October 2007 , pp. 1152-1157(6)

190. Global Strategy for Asthma Management and Prevention/ pediatric guide 2006

191. Margherita Neri, Antonio Spanevello; Chronic bronchial asthma from challenge to treatment: epidemiology and social impact; Thorax 2000;55 (Suppl 2):S57–S58

192. Paediatric Society of New Zealand – Management of Asthma in Children 1-15 years, 2005

193 Canadian Medical Association – Canadian Asthma Consensus Report – suppl. To CMAJ 1999;161 (11 suppl.)

194. J. Pekkanen, J. Sunyer, J.M. Anto, P. Burney on behalf on the European Community Respiratory Health Study (ECRHS). Operational definitions of asthma în studies on its aetiology. European Respiratory Journal 2005; 26: 28-35.

195. D. G. Tinkelman, D. Price, R. Nordye, RJ Halbert, S. Isonaka . Symptom-based Questionnnaire for differentiating COPD and Asthma. Respiration 2006;73:296-305.

196. K. Toren, J. Brisman, B Jarvholm. Asthma and asthma – like symptoms în adults assessed by questionnaires. A literature review. Chest 1993;104; 600-608.